

Aus dem Institut für Physiologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Top-down Verarbeitung und neuronale Synchronisation: Theorie und Experiment

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von
Markus Siegel
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. Uwe Heinemann
2. Prof. Dr. Andreas K. Engel
3. Prof. Dr. Christoph Herrmann

Datum der Promotion: 14. 3. 2005

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	8
1 Allgemeine Einleitung	10
1.1 Wahrnehmung als aktiver Prozeß.....	11
1.2 Integration von top-down und bottom-up Verarbeitung.....	13
1.3 Synchronisation neuronaler Aktivität.....	14
1.4 Natürliche Bedingungen	17
1.5 Struktur dieser Arbeit.....	18
TEIL A.....	20
2 Einleitung	20
2.1 Bottom-up Verarbeitung sensorischer Information.....	20
2.1.1 Hierarchische Organisation	20
2.1.2 Parallele Organisation	21
2.2 Top-down Verarbeitung sensorischer Information	22
2.2.1 Psychophysische Befunde	22
2.2.2 Anatomische Befunde	23
2.2.3 Physiologische Befunde	24
2.3 Der apikale Dendrit als distinktes Kompartiment synaptischer Integration	27
2.3.1 Laminäre Asymmetrie von bottom-up und top-down Projektionen	27
2.3.2 Nichtlineare somato-dendritische Interaktion.....	27
2.4 Fragestellungen.....	30
2.4.1 Fragestellung 1: Einfluß von top-down Verbindungen auf die neuronale Aktivität.....	30
2.4.2 Fragestellung 2: Einfluß zusätzlicher top-down Signale	31
2.4.3 Fragestellung 3: Einfluß von top-down Signalen auf die zeitliche Dynamik neuronaler Aktivität.....	31
3 Methoden.....	32
3.1 Architektur des simulierten Netzwerks.....	32
3.2 Neuronales Modell.....	35
3.3 Experimentelle Bedingungen und Analysen	37
3.3.1 Experiment 1: Top-down Verbindungen	37

3.3.2	Experiment 2: Zusätzliche top-down Signale.....	38
3.3.3	Experiment 3: Mehrere simultane Stimuli.....	38
3.3.4	Analyse der mittleren Feuerraten	38
3.3.5	Analyse der zeitlichen Dynamik neuronaler Aktivität.....	39
3.4	Implementation	40
4	Ergebnisse	41
4.1	Fragestellung 1: Kooperative Verarbeitung durch top-down Verbindungen..	41
4.2	Fragestellung 2: Zusätzliche top-down Signale	43
4.3	Fragestellung 3: top-down Effekte auf die zeitliche Dynamik.....	46
4.3.1	Intraareale Synchronisation.....	46
4.3.2	Interareale Synchronisation.....	50
5	Diskussion.....	53
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	53
5.1.1	Was ist die Funktion von top-down Verbindungen?	53
5.1.2	Welchen Effekt haben zusätzliche top-down Signale?	55
5.2	Annahmen des vorgestellten Modells	57
5.3	Vergleich mit anderen Modellen	59
5.4	Experimentelle Vorhersagen	62
5.5	Fazit.....	63
TEIL B.....		65
6	Einleitung	65
6.1	Synchronisation als neuronaler Code	65
6.2	Probleme bisheriger Studien	67
6.2.1	Inhomogenität verwendeter Bänder	67
6.2.2	Maxima oder Bänder?	68
6.2.3	Anästhesierte Versuchstiere.....	69
6.2.4	Stimulationsparadigmen.....	69
6.3	Fragestellung.....	70
6.3.1	Fragestellung 1: Frequenzverteilung	70
6.3.2	Fragestellung 2: Funktionelles Band	70
7	Methoden.....	71
7.1	Experimenteller Aufbau	71

7.2	Verhaltenstraining und visuelle Stimulation	74
7.3	Das visuelle System der Katze	76
7.4	Elektrodenimplantation	77
7.5	Datenanalyse.....	80
7.5.1	Lokales Feldpotential und Multi-Unit-Aktivität.....	80
7.5.2	Analyseintervalle	81
7.5.3	Kurzreichweitige Synchronisation.....	81
7.5.4	Langreichweitige Synchronisation	82
7.5.5	Variabilität über Versuchsbedingungen.....	83
7.5.6	Harmonische Effekte	83
7.5.7	Tuning-Index	84
7.5.8	Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP	85
7.5.9	Implementation.....	87
8	Ergebnisse	88
8.1	Kurzreichweitige Synchronisation	88
8.1.1	Frequenzverteilung kurzreichweitiger Synchronisation	89
8.1.2	Mögliche harmonische Effekte	92
8.1.3	Variabilität über Versuchswiederholungen	92
8.1.4	Optimales Frequenzband kurzreichweitiger Synchronisation	94
8.2	Langreichweitige Synchronisation	98
8.2.1	Frequenzverteilung langreichweitiger Synchronisation	98
8.2.2	Variabilität relativer Antworten.....	102
8.2.3	Optimales Frequenzband langreichweitiger Synchronisation	104
8.2.4	Volumenleitung.....	106
8.3	Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP.....	106
8.3.1	Visuell induzierte Synchronisation.....	107
8.3.2	Frequenzverteilung relativer Antworten.....	108
8.3.3	Unterschiede zwischen tief- und hochfrequenter Synchronisation	110
9	Diskussion.....	113
9.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	113
9.1.1	Fragestellung 1: Frequenzverteilung	113
9.1.2	Fragestellung 2: Funktionelles Band	114
9.2	Vergleich mit anderen Studien.....	114

9.3	Implikationen der Befunde	117
9.4	Fazit und Ausblick.....	118
10	Allgemeine Diskussion.....	121
10.1	Bidirektionale Verarbeitung.....	121
10.2	Adaptive bidirektionale Verarbeitung	124
10.3	top-down Verarbeitung und neuronale Synchronisation	126
10.4	Experimentelle Vorhersagen des Modells	130
	Zusammenfassung.....	132
	Literaturverzeichnis	135
	Danksagung.....	151
	Lebenslauf	152
	Eidestattliche Erklärung	153

Vorwort

Die vorliegende Arbeit ist ein Ergebnis der mehrjährigen grundlagenwissenschaftlichen Arbeit des Autors in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Peter König am Institut für Neuroinformatik der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) und Universität Zürich. Sie stellt einen Versuch dar, sowohl moderne theoretische als auch experimentelle Methoden für ein besseres Verständnis der neuronalen Mechanismen kortikaler Informationsverarbeitung nutzbar zu machen. Das Dissertationsprojekt des Autors wurde durch die Studienstiftung des deutschen Volkes, den Schweizerischen Nationalfonds sowie die Universität Zürich gefördert.

Die vorliegende Dissertation ist in zwei Abschnitte gegliedert. Diesen Abschnitten ist eine allgemeine Einleitung vorangestellt, welche in die Thematik und die Fragestellungen der beiden beschriebenen Projekte einführt. Eine zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse beider Abschnitte erfolgt in einer allgemeinen Diskussion am Schluß der vorliegenden Arbeit.

Teile der hier beschriebenen Ergebnisse wurde bereits in folgenden Artikeln und Kurzbeiträgen publiziert:

Originalarbeiten:

Siegel M and König P (2003) A functional Gamma-Band Defined by Stimulus-Dependent Synchronization in Area 18 of Awake Behaving Cats. *Journal of Neuroscience* 23: 4251-4260.

Siegel M, Körding KP, König P (2000) Integrating top-down and bottom-up sensory processing by somato-dendritic interactions. *Journal of Computational Neuroscience* 8:161-173.

Kurzbeiträge:

Körding KP, Siegel M and König P (1999) Learning with two sites of synaptic integration. *Soc Neurosci Abstr* 24

Siegel M, Sarnthein J and König P (1999) Laminar distribution of synchronization and orientation tuning in area 18 of awake behaving cats. *Soc Neurosci Abstr* 24 (1999)

- Siegel M, Körding KP and König P (1999) Integrating bottom-up and top-down processing in active dendrites. In: N. Elsner, U. Eysel (Ed.) *From molecular Neurobiology to Clinical Neuroscience*. Thieme, Stuttgart
- Siegel M, Sarnthein J and König P (1999) Frequency and layer specific synchronization in primary visual cortex of the awake behaving cat. *ZNZ Symposium*, Zürich
- Siegel M, Körding KP and König P (1999) Integrating bottom-up and top-down processing in active dendrites. *4th Joint Meeting of the Swiss Society for Neuroscience and the Swiss Society for Biological Psychiatry*, Zürich
- Siegel M, Körding KP and König P (1999) Integrating top-down and bottom-up influences in active dendrites. International Workshop: *Aspects of Neural Coding*, Bremen
- Siegel M, Körding KP and König P (1998) Integrating top-down and bottom-up influences in active dendrites. Symposium: *Networks with spiking neurons and synaptic plasticity*, Berlin
- Siegel M, Körding KP and König P (1998) Integrating top-down and bottom-up influences in active dendrites. *ZNZ Opening Symposium*, Zürich

1 Allgemeine Einleitung

Die Erforschung der physikalischen Grundlagen des Geistes ist eine zentrale Zielsetzung der Neurowissenschaften und stellt zugleich eine der größten wissenschaftlichen Herausforderungen der Gegenwart dar. Diese fundamentale Frage der Neurowissenschaften gliedert sich in ein breites Spektrum an Teilfragestellungen, welche jeweils im Zentrum des Interesses einer Vielzahl unterschiedlicher neurowissenschaftlicher Disziplinen stehen. So bildet etwa die Untersuchung der neuronalen Grundlagen der Wahrnehmung, der Motorik, des Lernens oder der Emotionalität den Ausgangspunkt klassischer neurowissenschaftlicher Teildisziplinen. Diese Disziplinen wiederum bedienen sich eines breiten Spektrums neurowissenschaftlicher Methoden mit sehr unterschiedlichen räumlichen und zeitlichen Auflösungsvermögen. So werden heute bei der Untersuchung der Struktur und Funktionsweise des Gehirns von theoretischen über molekularbiologische und elektrophysiologische Methoden bis hin zu modernen bildgebenden Verfahren eine Vielzahl von Techniken in Anspruch gebracht.

Dieses große Spektrum an neurowissenschaftlichen Disziplinen und Methoden führte in den vergangenen Jahrzehnten auf den unterschiedlichsten Beobachtungsebenen zu einem großen Zuwachs an experimentellen Befunden und Erkenntnissen. So hat sich etwa durch den Einsatz moderner optischer und elektrophysiologischer Methoden unser Verständnis der Eigenschaften und Funktionsweise einzelner Nervenzellen in den vergangenen Jahren deutlich weiterentwickelt. Ebenso konnten auf der molekularbiologischen Ebene durch den Einsatz moderner Techniken wie gentechnischer Verfahren große Fortschritte erzielt werden. Auf der höchsten methodologischen Beobachtungsebene ist es durch den Einsatz neuer bildgebender Verfahren wie etwa der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) gelungen, die globale Verteilung neuronaler Aktivität am wachen menschlichen Gehirn darzustellen.

Angesichts der Vielzahl von Erkenntnissen über die Struktur und Funktion des Gehirns auf unterschiedlichen Beobachtungsskalen stellt es eine der großen neurowissenschaftlichen Herausforderungen dar, diese Befunde zusammenzuführen und zu einem die verschiedenen Beobachtungsebenen überspannenden Modell in Beziehung zu setzen. Während auf der molekularbiologischen und zellphysiologischen Ebene große Fortschritte erzielt werden konnten, so zeigen sich jedoch nur vergleichsweise geringe Fortschritte in unserem Verständnis, wie diese

gleichsweise geringe Fortschritte in unserem Verständnis, wie diese grundlegenden neuronalen Mechanismen in einem so komplexen und anpassungsfähigen Informationsverarbeitenden System wie dem Gehirn unter natürlichen Bedingungen interagieren. Welche Rolle spielen zelluläre und subzelluläre Mechanismen für die Interaktion und Funktion größerer Netzwerke von Neuronen? Welchen Einfluß haben diese Mechanismen auf die zeitliche Dynamik des Systems?

So offenbart sich eine epistemologische Kluft zwischen unserem Verständnis der Funktion einzelner Nervenzellen und der Funktion des Gehirns in seiner Gesamtheit als dynamischem Informationsverarbeitendem System. Diese Kluft gilt es zu überwinden, wenn wir verstehen wollen, welches Zusammenspiel und welche Eigenschaften einzelner Neurone und ihrer molekularen Strukturen unserem Wahrnehmen, Handeln, Denken und Fühlen zu Grunde liegen.

1.1 Wahrnehmung als aktiver Prozeß

Ein paradigmatisches Beispiel für dieses Defizit in unserem Verständnis der neuronalen Mechanismen kognitiver Funktionen ist die Integration bottom-up und top-down gerichteter Verarbeitung sensorischer Informationen.

Unter top-down Verarbeitung wird in diesem Zusammenhang der Einfluß intern generierter Signale wie etwa selektiver Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung sensorischer Information verstanden, während bottom-up Verarbeitung die von Systemzuständen unabhängige Verarbeitung der über die verschiedenen periphere Rezeptoren vermittelten Reize meint. Wie werden top-down und bottom-up Signale bei der Verarbeitung sensorischer Information auf der Ebene einzelner Neurone integriert? Welche Rolle spielen hierbei die komplexen integrativen Eigenschaften kortikaler Neurone?

Der Aspekt top-down gerichteten Informationsflusses und dessen Integration mit der bottom-up Verarbeitung sensorischer Information ist in jüngster Zeit vermehrt in das Zentrum des neurowissenschaftlichen Forschungsinteresses gerückt. Dieses verstärkte Interesse liegt wesentlich in der fundamentalen Einsicht begründet, daß Wahrnehmung nicht lediglich einen passiven Vorgang der Verarbeitung sensorischer Reize darstellt (Engel et al., 2001; König und Luksch, 1998). Vielmehr muß Wahrnehmung als ein aktiver Prozeß verstanden werden, in welchem interne Zustände des wahrnehmenden Systems einen starken Einfluß auf die Verarbeitung sensori-

scher Reize haben. Da die Wahrnehmung der Umwelt schließlich stets der Planung und Koordination von Verhalten dient, hat der Verhaltenskontext, welcher durch entsprechende Systemzustände abgebildet wird, einen starken Einfluß auf die Wahrnehmung des sensorischen Raums (Clark, 1999; Edelman, 1989; Markman und Dietrich, 2000; Varela et al., 1991).

Entsprechende psychophysische Befunde zu top-down Effekten in der sensorischen Verarbeitung sind mittlerweile in einer Vielzahl von experimentellen Paradigmen und den verschiedensten Modalitäten eindrücklich beschrieben worden (Adelson, 1993; Bar und Ullman, 1996; Desimone und Duncan, 1995; Downing, 1988; Driver und Spence, 1998; Lavie und Driver, 1996; Posner und Petersen, 1990; Stins und van Leeuwen, 1993). Abbildung 1 verdeutlicht die zentrale Rolle von top-down Prozessen an Hand eines klassischen Beispiels aus dem Bereich der visuellen Wahrnehmung.

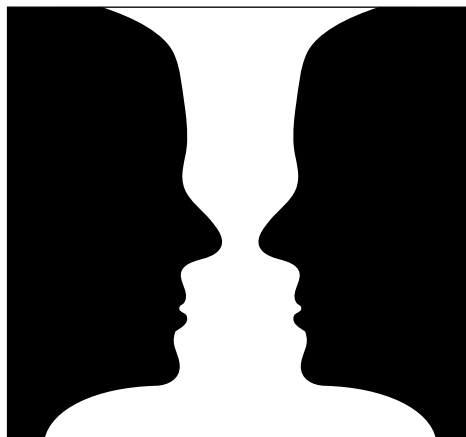


Abbildung 1: Wahrnehmung als aktiver Prozeß. Dieses klassische Beispiel verdeutlicht, daß die Wahrnehmung eines visuellen Stimulus nicht nur von dessen physikalischen Eigenschaften, sondern wesentlich von dem Zustand des wahrnehmenden Systems abhängt. So kann dieser Stimulus entweder als Abbildung einer Vase oder zweier Köpfe wahrgenommen werden. Diese Interpretation des Stimulus kann hierbei willentlich beeinflußt werden.

Obwohl in der vergangenen Dekade eine große Anzahl experimenteller Studien insbesondere die neuronalen Korrelate von Aufmerksamkeitseffekten untersucht hat, steht den eindrücklichen psychophysischen Befunden zu top-down Effekten in der Informationsverarbeitung bis heute ein vergleichsweise schlechtes Verständnis der diesen Effekten zu Grunde liegenden neuronalen Mechanismen gegenüber (Desimone und Duncan, 1995; Kanwisher und Wojciulik, 2000). Das klassische Pa-

Paradigma der seriellen Informationsverarbeitung in hierarchisch gegliederten kortikalen Arealen, welches top-down gerichtete Informationsflüsse unberücksichtigt lässt, hat sich zweifelsohne als sehr erfolgreicher Ausgangspunkt für die Erforschung kortikaler Funktion erwiesen (Barlow, 1972; Hubel und Wiesel, 1962; Livingstone und Hubel, 1988). Dieses Paradigma der seriellen Informationsverarbeitung bildet die Grundlage theoretischer Modelle, welche die neuronalen Mechanismen der bottom-up Verarbeitung sensorischer Informationen untersuchen (Biederman, 1987; Fukushima, 1980; Riesenhuber und Poggio, 1999). Ebenso liegt dieses Paradigma einer Vielzahl von technischen Entwicklungen etwa in der automatisierten Mustererkennung mittels neuronaler Netze zu Grunde (Aloimonos und Rosenfeld, 1991). Jedoch bietet es offensichtlich keinen hinreichenden theoretischen Rahmen, um ein informationsverarbeitendes System von der Art des Gehirns zu beschreiben, in welchem der beständigen Integration von bottom-up und top-down gerichteter Verarbeitung in einer dynamischen Interaktion zwischen Wahrnehmung und Verhalten eine wesentliche Rolle zukommt.

Bei der Überwindung der empirischen Kluft zwischen neuronalen Mechanismen und kognitiven Funktionen, wie sie am Beispiel der top-down Verarbeitung besonders deutlich wird, fällt der theoretischen Neurobiologie und Neuroinformatik neben den experimentellen Disziplinen eine wichtige Rolle zu. Durch die rasante Entwicklung in der elektronischen Datenverarbeitung ist es heute möglich, große Netzwerke detaillierter neuronaler Modelle numerisch zu simulieren. Diese Techniken bieten die Chance eines synergistischen Dialogs zwischen neurowissenschaftlicher Theorie und Experiment. So können Hypothesen und Modelle über die neuronale Implementation einer kognitiven Funktion in der Simulation auf ihre Plausibilität hin getestet werden. Darüber hinaus können weiterführende experimentelle Hypothesen generiert werden, welche mit experimentellen Befunden abgeglichen oder einer weiteren empirischen Überprüfung zugeführt werden können.

1.2 Integration von top-down und bottom-up Verarbeitung

Der erste Abschnitt der vorliegenden Arbeit stellt ein solches theoretisches neurowissenschaftliches Projekt vor, in welchem jüngste neurophysiologische Befunde über die asymmetrischen komputationalen Eigenschaften kortikaler Neurone und deren Dendriten mit bekannten Charakteristika der funktionellen Architektur des Kortex zu-

sammengeführt werden (Larkum et al., 1999; Siegel et al., 2000). Ziel dieser Studie ist es, an Hand numerischer Simulationen des so modellierten neuronalen Netzwerks aufzuzeigen, welche Konsequenzen sich aus diesen neuronalen Eigenschaften für die kortikale Verarbeitung sensorischer Informationen ergeben können. Hierbei wird insbesondere der Einfluß dieser neuronalen Mechanismen auf die Integration von top-down und bottom-up gerichteten Informationsflüssen bei der Verarbeitung sensorischer Information untersucht. Das vorgestellte Modell zeigt, wie nichtlineare somato-dendritische Interaktionen zu einer Integration von bottom-up und top-down gerichteten Informationsflüssen beitragen können. Sowohl aus der Psychophysik bekannte top-down Effekte als auch wesentliche neurophysiologische Befunde zu top-down Effekten werden mit dem simulierten neuronalen Netzwerk repliziert. Über diese Plausibilisierung des vorgestellten Modells durch kompatible experimentelle Daten hinaus führt dieses Modell selbst zu experimentellen Hypothesen, welche einer direkten empirischen Testung zugänglich sind.

Neben top-down Effekten auf die Feuerrate kortikaler Neurone, wie sie mittlerweile in einer großen Anzahl elektrophysiologischer Studien nachgewiesen wurden (Desimone und Duncan, 1995; Posner und Petersen, 1990), demonstriert das vorgestellte Modell eine von top-down Einflüssen abhängige frequenzspezifische Modulation der Synchronisation zwischen Neuronenpopulationen. Diese spezifischen top-down Effekte auf die zeitliche Struktur neuronaler Aktivität stehen dabei in gutem Einklang mit kürzlich demonstrierten top-down Effekten auf die Synchronisation neuronaler Aktivität im visuellen Kortex wacher Katzen (von Stein et al., 2000).

1.3 Synchronisation neuronaler Aktivität

Die zeitliche Struktur und insbesondere oszillatorische Synchronisation der Aktivität kortikaler Neurone hat in den vergangenen Jahren große Aufmerksamkeit auf sich gezogen und ist Gegenstand einer Vielzahl experimenteller Studien gewesen. Dieses verstärkte Interesse liegt in einer in der jüngsten Vergangenheit wieder intensiv und kontrovers diskutierten Fragestellung begründet: Auf welchem Code beruht die Informationsverarbeitung des Gehirns? Diese Frage zu beantworten stellt eine der zentralen neurowissenschaftlichen Herausforderungen dar, da eine Antwort auf diese Frage am Anfang eines jeden Modells steht, welches die Funktionsweise des Gehirns zu erklären versucht (deCharms und Zador, 2000). Begreift man das Gehirn als

informationsverarbeitendes System, so läßt sich diese Frage präzisieren: Welche Eigenschaften von neuronalen Zuständen des Gehirns sind es, die die verarbeitete Information funktionell relevant repräsentieren? Gefragt wird also nicht nach Eigenschaften des Systems, die zwar eine Korrelation mit sensorischen Reizen oder motorischem Verhalten aufweisen, jedoch keine funktionelle Rolle bei der Verarbeitung dieser Information spielen. Welche Eigenschaften eines neuronalen Zustands des Gehirns sind es vielmehr, die untersucht und beschrieben werden müssen, wenn wir zu einem Verständnis der neuronalen Mechanismen und Dynamik der Informationsverarbeitung des Gehirns gelangen wollen?

Der klassische Kandidat für einen solchen neuronalen Code ist die Feuerrate eines Neurons oder einer Population von Neuronen (Adrian, 1928). Diese Hypothese eines sogenannten Ratencodes bildet das paradigmatische Fundament für den Großteil neurowissenschaftlicher Untersuchungen und Modelle und wird durch eine Vielzahl experimenteller Evidenzen gestützt. So bildet das Konzept eines Ratencodes beispielsweise den Ausgangspunkt für eine große Anzahl grundlegender neurophysiologischer Studien, welche die Korrelation der Feuerrate einzelner Neurone zu experimentellen Variablen wie sensorischen Reizen, dem motorischen Verhalten oder kognitiven Parametern wie der Aufmerksamkeit des untersuchten Systems demonstrieren. Ein Ratencode besitzt zudem eine hohe funktionelle Plausibilität, da die mittlere Feuerrate präsynaptischer Neurone einen entscheidenden Einfluß auf die Feuerwahrscheinlichkeit und damit Feuerrate eines postsynaptischen Neurons hat. Betrachtet man ein einzelnes Neuron als die kleinste informationsverarbeitende Einheit des Gehirns, so sprechen also die funktionellen Eigenschaften dieser Einheit deutlich für die Plausibilität eines Ratencodes, da dieser offensichtlich auf einfache und stabile Weise mit den zur Verfügung stehenden neuronalen Mechanismen verarbeitet werden kann (Shadlen und Movshon, 1999).

Neben diesem Konzept eines Ratencodes wurden in der jüngeren Vergangenheit intensiv andere Kandidaten eines neuronalen Codes diskutiert, denen die gemeinsame Annahme zu Grunde liegt, daß die präzise zeitliche Struktur der neuronalen Aktivität im Bereich weniger Millisekunden eine funktionell relevante Eigenschaft darstellt (Abeles, 1982; Abeles, 1991; deCharms und Zador, 2000; Shadlen und Movshon, 1999; Singer, 1999; Softky, 1995). Eine besonders kontrovers diskutierte Variante dieser Hypothese eines zeitlichen Codes schlägt vor, daß durch die präzise zeit-

liche Synchronisation der Aktivität von Neuronenpopulationen relationale Eigenschaften der repräsentierten Information, wie etwa Teil-Ganzes-Beziehungen oder Objekt-zugehörigkeit eines visuellen Stimulus, codiert werden (Engel et al., 1997; Singer, 1999; Singer und Gray, 1995). Mittlerweile wurde eine große Anzahl von Studien zur Untersuchung dieser Hypothese eines Synchronisationscodes durchgeführt, die in verschiedensten Spezies und neuronalen Systemen ein reiches Spektrum an positiven Evidenzen für diese Hypothese lieferten (Castelo-Branco et al., 2000; deCharms und Merzenich, 1996; Eckhorn, 1994; Engel et al., 1991a; Engel et al., 1991b; Fell et al., 2001; Fries et al., 1994; Gray et al., 1989; Hatsopoulos et al., 2001; König und Engel, 1995; Miltner et al., 1999; Riehle et al., 1997; Rodriguez et al., 1999; Spencer et al., 2003; Stopfer et al., 1997; Tallon-Baudry et al., 1997; Tallon-Baudry et al., 1996; Vaadia et al., 1995; Varela et al., 2001; Wehr und Laurent, 1996). Ein charakteristisches Ergebnis zahlreicher Studien ist, daß die Synchronisation neuronaler Aktivität assoziiert mit einer oszillatorischen Modulation der Aktivität in spezifischen Frequenzbereichen auftritt. Insbesondere die Stimuluspezifität der Synchronisation neuronaler Aktivität im Gamma-Frequenzband (>30 Hz) wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht und nachgewiesen. Diese experimentellen Befunde, die eine Korrelation zwischen neuronaler Synchronisation und sensorischen Reizen bzw. motorischem Verhalten demonstrieren, werden zunehmend auch durch theoretische und experimentelle Befunde komplementiert, welche die mögliche funktionelle Relevanz eines Synchronisationscodes unterstützen (Ariav et al., 2003; Diesmann et al., 1999; König et al., 1996; Larkum et al., 1999; Markram et al., 1997; Reyes, 2003; Softky, 1994; Tsodyks et al., 2000). Nichtsdestotrotz muß jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Antwort auf die Frage als offen betrachtet werden, ob es sich bei den beobachteten Synchronisationsphänomenen nicht lediglich um Epiphänomene der Informationsverarbeitung handelt, die für die zu Grunde liegenden neuronalen Mechanismen keine funktionelle Relevanz besitzen.

Durch die detaillierte Struktur des im ersten Abschnitt dieser Arbeit vorgestellten Netzwerks wird es möglich, den Einfluß der implementierten neuronalen Mechanismen und den Einfluß von top-down Signalen auf die zeitliche Struktur neuronaler Aktivität im Millisekundenbereich zu untersuchen. Die hier demonstrierten frequenzspezifischen Effekte weisen insbesondere auf eine differentielle Modulation der neuronalen Synchronisation in dem in zahlreichen Studien untersuchten Gamma-

Frequenzband (>30 Hz) und einem tieffrequenten Frequenzband unter 20 Hz hin. Diese Ergebnisse bilden einen der Ausgangspunkte der im zweiten Abschnitt der vorliegenden Arbeit präsentierten experimentellen Studie.

1.4 Natürliche Bedingungen

Wie oben beschrieben wurde insbesondere die hochfrequente Synchronisation neuronaler Aktivität im Gamma-Frequenzbereich in einer Vielzahl experimenteller Studien untersucht. Ein Großteil dieser Studien wurde an anästhesierten Versuchstieren durchgeführt. Hierbei stellt das visuelle System anästhesierter Katzen eines der am besten untersuchten sensorischen Systeme dar. Begreifen wir das Gehirn als aktives informationsverarbeitendes System, so wird jedoch deutlich, daß die Ergebnisse solcher Studien nur eine eingeschränkte Übertragbarkeit auf ein unter natürlichen Bedingungen operierendes kognitives System haben können. So findet man mit einem anästhesierten Versuchstier ein rein passives sensorisches System vor, welches top-down Einflüsse auf die Verarbeitung sensorischer Stimuli unberücksichtigt lassen muß. Zudem besitzen die eingesetzten Anästhetika einen schlecht kontrollierbaren Einfluß auf neuronale Synchronisationsphänomene, was die Übertragbarkeit entsprechender Ergebnisse auf wache kognitive Systeme weiter einschränkt.

Wollen wir zu einem Verständnis neuronaler Synchronisationsphänomene und des Einflusses von top-down Signalen auf diese Phänomene in einem wachen natürlich agierenden kognitiven System gelangen, so müssen diese Phänomene also unter möglichst natürlichen Versuchsbedingungen an wachen Versuchstieren untersucht werden. Arbeiten an anästhesierten Tieren erlauben zwar eine ausgezeichnete Kontrolle und Stationarität der Versuchsbedingungen, können jedoch schließlich nur einen experimentellen Ausgangspunkt darstellen, wenn das Ziel ein Verständnis der Funktion wacher Gehirne ist.

Um schließlich top-down Einflüsse auf die zeitliche Struktur neuronaler Aktivität am wachen Tier zu studieren, ist zunächst als empirisches Fundament eine präzise Beschreibung der von top-down Einflüssen unabhängigen Synchronisationsphänomene am wachen Tier erforderlich. Diese Beschreibung ermöglicht zudem den Vergleich mit der großen Anzahl von an anästhesierten Versuchstieren gewonnen experimentellen Befunden und schlägt somit eine Brücke zwischen den verschiedenen experimentellen Paradigmen.

Im zweiten Abschnitt der vorliegenden Arbeit wird eine solche experimentelle Studie vorgestellt, welche die Synchronisation neuronaler Aktivität im visuellen Kortex wacher, sich verhaltender Katzen untersucht (Siegel und König, 2003). Hierbei wurde insbesondere berücksichtigt, Versuchsaufbau und -ablauf dem Verhaltensrepertoire der Versuchstiere so anzupassen, daß möglichst natürliche Versuchsbedingungen gewährleistet werden konnten. Ziel dieser Studie war es, unter diesen natürlichen Versuchsbedingungen die durch kontrollierte visuelle Stimulation im visuellen Kortex induzierte Synchronisation neuronaler Aktivität zu charakterisieren und quantitativ zu analysieren. Hierbei sollten insbesondere folgende Fragen beantwortet werden: Finden sich die in anästhesierten Präparationen beschriebenen Synchronisationsphänomene auch am wachen Tier unter natürlichen Bedingungen? Läßt sich die im ersten Abschnitt dieser Arbeit demonstrierte Differenzierung zwischen hoch- und tief-frequenter neuronaler Synchronisation experimentell nachvollziehen?

Beim Vergleich vorliegender Studien, welche sich insbesondere auf hochfrequente kortikale Synchronisationsphänomene im Gamma-Frequenzband konzentrieren, wird offensichtlich, daß die große Mehrzahl dieser Studien methodologische Charakteristika aufweisen, welche eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander einschränken. So rekurriert der häufig gebrauchte Terminus „Gamma-Synchronisation“ keineswegs auf eine allgemeingültige Definition eines Frequenzbandes. Vielmehr wird zumeist von arbiträren und sehr unterschiedlichen Frequenzbändern ausgegangen, welche sich primär nicht auf die experimentellen Befunde der untersuchten Synchronisationsphänomene beziehen, sondern vielmehr a priori festlegen, welche Frequenzbereiche von Interesse sein können.

Daher war es ein weiteres Ziel der im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit präsentierten Studie, an Hand der am visuellen Kortex wacher Versuchstiere charakterisierten Synchronisation neuronaler Aktivität durch Anwendung eines zu entwickelnden objektiven Kriteriums a posteriori ein funktionelles Frequenzband neuronaler Synchronisation abzuleiten.

1.5 Struktur dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit ist in zwei Abschnitte (Teil A und B) unterteilt. Im ersten Abschnitt wird wie oben umrissen ein theoretisches Projekt dargestellt, welches den Einfluß einer kürzlich beschriebenen nichtlinearen somato-dendritischen Interaktion

auf die kortikale Integration von bottom-up und top-down Verarbeitung untersucht. Die in diesem Zusammenhang beschriebenen differentiellen Effekte auf die zeitliche Struktur neuronaler Aktivität in zwei unterschiedlichen Frequenzbereichen bilden einen Anknüpfungspunkt zu dem zweiten Abschnitt dieser Arbeit. In diesem zweiten Abschnitt wird ein experimentelles elektrophysiologisches Projekt vorgestellt, welches die reizabhängige Synchronisation neuronaler Aktivität am visuellen Kortex wacher, sich verhaltender Katzen untersucht.

Somit bildet die Untersuchung der zeitlichen Dynamik neuronaler Aktivität und das Interesse an den neuronalen Mechanismen der Informationsverarbeitung in einem aktiven wachen kognitiven System einen beiden Abschnitten dieser Arbeit zu Grunde liegenden Ausgangspunkt. Auf Grund der Unterschiede in Methode und spezifischer Fragestellung wurde jedoch versucht, beide Abschnitte der vorliegenden Arbeit als in sich abgeschlossen und getrennt solitär darzustellen.

TEIL A

2 Einleitung

2.1 Bottom-up Verarbeitung sensorischer Information

2.1.1 Hierarchische Organisation

Das klassische Paradigma der Funktion kortikaler sensorischer Systeme ist das Modell einer seriellen Informationsverarbeitung in einem hierarchisch gegliederten System funktionell distinkter Areale. Gemäß dieser klassischen Modellvorstellung wird die Information über unsere Umwelt ausgehend von peripheren sensorischen Rezeptoren über subkortikale Schaltstationen seriell durch aufeinanderfolgende und hierarchisch gegliederten kortikalen Areale weitergeleitet (Biederman, 1987; Oram und Perrett, 1994; Thorpe et al., 1996). Der Informationsfluß erfolgt hierbei stets unidirektional von hierarchisch tieferen hin zu höheren Verarbeitungsstationen, weshalb von der bottom-up Verarbeitung sensorischer Information gesprochen wird.

Dieses bottom-up Modell kortikaler Funktion findet seinen historischen Ursprung in den fundamentalen Arbeiten von Hubel und Wiesel am visuellen Kortex der Katze. So schlugen Hubel und Wiesel ein serielles bottom-up Modell vor, um die mit der synaptischen Distanz zur Retina zunehmende Größe und Komplexität der rezeptiven Felder von Neuronen im visuellen Kortex zu erklären (Hubel und Wiesel, 1962; Hubel und Wiesel, 1965).

Die Prinzipien der bottom-up Verarbeitung sensorischer Information sind in Abbildung 2 an einem schematisch stark vereinfachten Ausschnitt des visuellen Systems von Primaten dargestellt. Ausgehend von der Retina erreicht die visuelle Information über das Corpus geniculatum laterale das Areal V1 als hierarchisch tiefstem kortikalem Areal des visuellen Systems. In diesem Areal finden sich Neurone mit kleinen rezeptiven Feldern und einer Spezifität ihrer Antworten für Konturen einer bestimmten Orientierung. Über bottom-up Verbindungen wird die sensorische Information auf die nächste hierarchische Ebene in das Areal V2 und über weitere Schritte entlang der Hierarchie zu hohen Arealen wie etwa dem inferotemporalen Kortex (IT) weitergeleitet. In der Hierarchie aufsteigend finden sich zunehmend größere rezeptive Felder und komplexere Stimuluspezifitäten der Neurone. So zeigen etwa Neurone in V2

eine Spezifität für orthogonale Konturen bestimmter Orientierungen (Hubel & Wiesel 1977). In IT finden sich Neurone mit sehr großen rezeptiven Feldern, die selektiv auf gesichtstypische Konfigurationen von Kontrastelementen im visuellen Feld antworten (Kanwisher, 2000; Kanwisher et al., 1997; Kobatake und Tanaka, 1994; Tanaka, 1996).

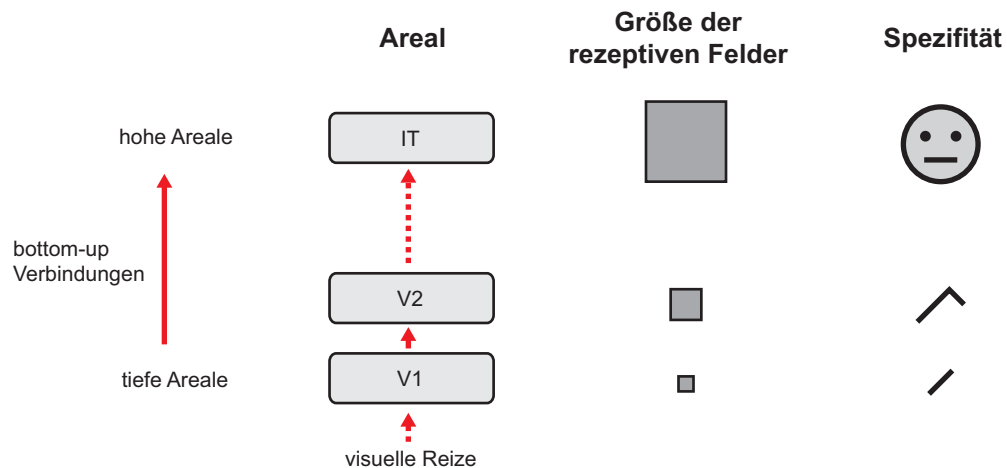


Abbildung 2 : Das Modell der seriellen bottom-up Verarbeitung sensorischer Information am Beispiel eines stark vereinfachten schematischen Ausschnitts des visuellen Systems.

In diesem seriellen Modell der Informationsverarbeitung ist die mit höheren Hierarchieebenen zunehmende Größe und Komplexität der rezeptiven Felder eine Folge der Integration konvergenter axonaler Projektionen der Neurone eines entsprechend tieferen Areals. So werden z.B. die komplexen rezeptiven Felder der gesichtsspezifischen Neurone in IT durch konvergente Projektionen von Neuronen tieferer Areale, die entsprechende Teilelemente des rezeptiven Feldes repräsentieren, zusammengesetzt (Barlow, 1972; DeYoe und Van Essen, 1988; Livingstone und Hubel, 1988).

2.1.2 Parallele Organisation

Neben der hierarchischen Organisation ist die Verarbeitung unterschiedlicher Stimulusdimensionen in parallelen auf diese Stimulusdimensionen spezialisierten Pfaden ein weiteres zentrales Merkmal kortikaler sensorischer Systeme. Eindrücklich demonstriert wird dieses Organisationsprinzip wiederum im visuellen System. So lässt sich bereits in V1 eine Selektivität von Neuronengruppen für verschiedene Stimulusdimensionen wie Form, Farbe, Bewegung oder räumliche Tiefe nachweisen (Livingstone und Hubel, 1988).

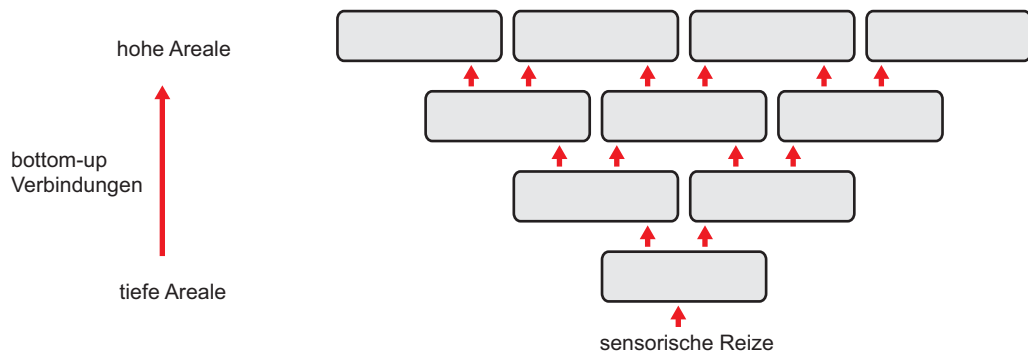


Abbildung 3 : Ein hierarchisch gegliedertes parallel arbeitendes System kortikaler Areale.

Dieses Prinzip der parallelen Verarbeitung setzt sich auch auf weiteren Ebenen der Hierarchie visueller Areale fort (Biederman, 1987; DeYoe und Van Essen, 1988; Felleman und Van Essen, 1991). Das in Abbildung 2 dargestellte Schema muß also um parallele Pfade der Informationsverarbeitung ergänzt werden, so daß sich ein hierarchisch gegliedertes kortikales sensorisches System als ein verzweigtes Netzwerk funktionell spezialisierter Areale darstellt. Abbildung 3 zeigt ein Schema eines solchen kortikalen Systems.

2.2 Top-down Verarbeitung sensorischer Information

Obwohl sich das oben skizzierte Paradigma der seriellen Verarbeitung sensorischer Information zweifelsohne als sehr erfolgreich für das Verständnis der Funktion des Kortex erwiesen hat, stellt es jedoch eine Vereinfachung dar, die wesentliche Aspekte der kortikalen Funktion unbeachtet läßt (König und Luksch, 1998; Varela et al., 1991). So zeigen zahlreiche psychophysische, anatomische und physiologische Befunde, daß top-down Prozesse eine wesentliche Rolle in der Verarbeitung sensorischer Information spielen.

2.2.1 Psychophysische Befunde

In dem oben beschriebenen Paradigma reiner bottom-up Verarbeitung sensorischer Information ist dieser Prozeß vollständig durch die aktuellen sensorischen Reize determiniert. Bereits unsere subjektive introspektive Wahrnehmung widerspricht hingegen offensichtlich diesem Befund. Die Wahrnehmung externer Stimuli ist nicht lediglich ein passiver, vollständig durch die aktuellen sensorischen Reize determinierter Vorgang, sondern wird vielmehr als aktiver Prozeß wesentlich durch den kognitiven

Zustand des wahrnehmenden Systems beeinflusst. Zustandsvariablen wie der Verhaltenskontext, Erwartungen oder auch vergangene Erlebnisse haben einen starken Einfluß auf unsere Wahrnehmung. Solche internen Zustände beeinflussen also die Verarbeitung sensorischer Informationen im Sinne eines top-down gerichteten Prozesses.

Entsprechende psychophysische top-down Effekte wurden in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen und eingehend untersucht (Desimone und Duncan, 1995; Posner und Petersen, 1990). Gemäß der psychophysischen Nomenklatur werden solche top-down Prozesse unter dem Sammelbegriff „Aufmerksamkeit“ zusammengefaßt (James, 1890). Unter diesen Begriff fallen verschiedene Formen der Aufmerksamkeit, welche sich gemäß ihrer kognitiven Funktion differenzieren lassen. So unterscheidet man etwa in der Verarbeitung visueller Information räumlich selektive, merkmalsgebundene oder objektgebundene Aufmerksamkeit. Vergleichbare Unterscheidungen zwischen verschiedenen Aufmerksamkeitsformen finden sich auch in anderen sensorischen Modalitäten. Ein gemeinsames Merkmal von Aufmerksamkeitsprozessen ist die Selektion einer Teilmenge der zur Verfügung stehenden sensorischen Information, welche bevorzugt einer weiteren Verarbeitung zugeführt wird. In diesem Kontext des Aufmerksamkeitsbegriffs lassen sich top-down Prozesse als Filter verstehen, welche sensorische Information nach Kriterien der Relevanz, welche etwa durch den aktuellen Verhaltenskontext, Erfahrungen oder Intentionen des Subjektes bestimmt werden, für eine bevorzugte Verarbeitung selektieren.

2.2.2 Anatomische Befunde

Das Modell der reinen bottom-up Verarbeitung sensorischer Information steht zudem in deutlichem Widerspruch zu den anatomischen Befunden hinsichtlich der funktionellen Architektur kortikaler Konnektivität.

So ist die große Mehrheit der kortikalen interarealen Projektionen reziprok angelegt. Besteht eine bottom-up Verbindung von einem tieferen Areal A zu einem hierarchisch höher gelegenen Areal B, so besteht auch mit hoher Wahrscheinlichkeit eine komplementäre top-down Verbindung in umgekehrter Richtung (Felleman und Van Essen, 1991; Rockland und Virga, 1989). Darüber hinaus liegt die Anzahl der Synapsen eines Neurons, die von top-down Verbindungen gebildet werden, in der gleichen

Größenordnung wie die Anzahl der von bottom-up Verbindungen gebildeten Synapsen (Budd, 1998; Salin und Bullier, 1995; Salin et al., 1993).

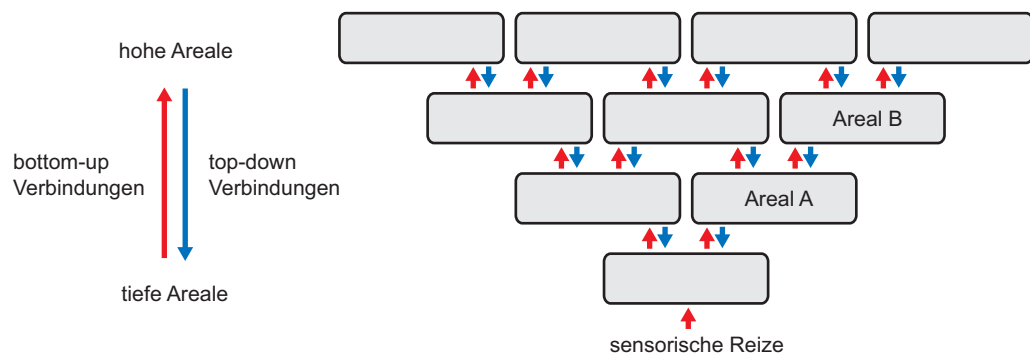


Abbildung 4 : Ein hierarchisch gegliedertes parallel arbeitendes System kortikaler Areale mit vollständig reziproken interarealen Verbindungen.

Die Anatomie der kortikalen Konnektivität deutet also sowohl strukturell als auch quantitativ auf einen wesentlichen Einfluß von top-down Verbindungen auf die Verarbeitung sensorischer Information hin. In Abbildung 4 ist das oben vorgestellte Schema eines hierarchischen Systems kortikaler Areale unter Berücksichtigung dieser charakteristischen anatomischen Befunde abgebildet.

2.2.3 Physiologische Befunde

Eine große Anzahl detaillierter physiologischer und anatomischer Studien haben zu wesentlichen Fortschritten in unserem Verständnis der Funktion kortikaler bottom-up Prozesse beigetragen. Die Funktion und insbesondere neuronalen Mechanismen der top-down Verarbeitung sind hingegen bis heute vergleichsweise schlecht verstanden. Dies ist nicht zuletzt durch die methodologischen Schwierigkeiten bedingt, die die Untersuchung von top-down Prozessen mit sich bringt. So setzen diese Untersuchungen die vergleichsweise aufwendige Arbeit an gut trainierbaren wachen Lebewesen wie Primaten voraus. Zwar hat der Einsatz moderner bildgebender Verfahren wie des fMRI am Menschen wichtige Beiträge zur Untersuchung von top-down Prozessen beigetragen, jedoch ermöglichen diese nichtinvasiven Methoden bislang wegen der indirekten Messung neuronaler Aktivität und einer sehr schlechten zeitlichen Auflösung keine Aussagen über die zu Grunde liegenden Mechanismen auf neuronaler Ebene (Kanwisher und Wojciulik, 2000). Trotz dieser methodologischen Schwierigkeiten sind top-down Prozesse der kortikalen Funktion in den letzten Jahren zu-

nehmend in das Zentrum des neurowissenschaftlichen Forschungsinteresses gerückt (Desimone und Duncan, 1995; Engel et al., 2001; Posner und Petersen, 1990).

Die überwiegende Mehrzahl der Studien zu top-down Prozessen wurde im visuellen System durchgeführt. So wurden die physiologischen Effekte von top-down Mechanismen insbesondere im Zusammenhang mit visueller Aufmerksamkeit (Bisley und Goldberg, 2003; Desimone und Duncan, 1995; Fries et al., 2001; Kanwisher und Wojciulik, 2000; Kastner et al., 1999; Luck et al., 1997; Moran und Desimone, 1985; Posner und Petersen, 1990; Roelfsema et al., 1998; Spitzer et al., 1988; Steinmetz et al., 2000; Treue und Martinez Trujillo, 1999), visueller Imagination (Goebel et al., 1998; Kosslyn et al., 1995; Le Bihan et al., 1993; Watanabe et al., 1998) und der Läsion oder temporären Kühlung höherer kortikaler Areale (Galuske et al., 2002; Hupe et al., 2001; Hupe et al., 1998; Mignard und Malpeli, 1991; Sandell und Schiller, 1982) untersucht. Zusammenfassend zeigen diese Studien vor dem Hintergrund der anatomischen Stärke von top-down Projektionen vergleichsweise kleine absolute und relative top-down Effekte auf die Eigenschaften der rezeptiven Felder und Feuerraten von Neuronen in tieferen visuellen Arealen. Eine vergleichende anatomisch-physiologische Studie demonstrierte zudem quantitativ, daß der physiologische Effekt von top-down Verbindungen kleiner ist, als auf Grund der Stärke der anatomischen Projektionen angenommen werden müßte (Vanduffel et al., 1997). Es wurde daher vorgeschlagen, daß die neuronale Aktivität hauptsächlich durch bottom-up Verbindungen bestimmt wird, während top-down Verbindungen einen modulierenden Effekt auf diese Aktivität ausüben (Mumford, 1991).

Trotz dieser experimentellen Ergebnisse sind insbesondere im Kontext der oben geschilderten anatomischen Befunde die zu Grunde liegenden neuronalen Mechanismen und die Ursache des bemerkenswerten Unterschieds zwischen den Effekten von bottom-up und top-down Prozessen bislang weitgehend unverstanden.

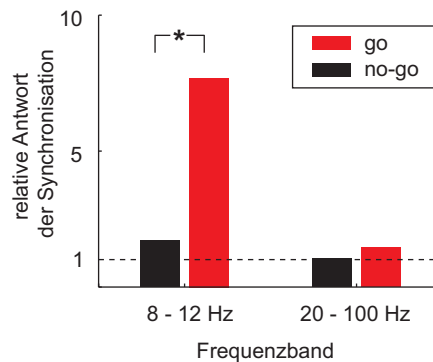


Abbildung 5 : Relative Antworten der interarealen Synchronisation im tief- (8-12 Hz) und hochfrequenten (20-100 Hz) Bereich. Bei der mit einem Stern markierten Go-Versuchsbedingung zeigt sich in dem tiefen Frequenzband ein signifikanter Anstieg der Synchronisation relativ zum Prästimulusintervall. (nach von Stein et al. 2000)

Im Gegensatz zu top-down Effekten auf neuronale Feuerraten untersuchte kürzlich eine am visuellen Kortex wacher Katzen durchgeführte Studie den Einfluß von top-down Prozessen auf die zeitliche Struktur und Synchronisation neuronaler Aktivität (von Stein et al., 2000). In dieser Studie wurde gezeigt, daß der Verhaltenskontext des Versuchstieres einen starken Einfluß auf die Synchronisation der neuronalen Aktivität zwischen kortikalen Arealen auf verschiedenen Ebenen der Hierarchie des visuellen Systems aufweist. In Abbildung 5 ist das Hauptergebnis dieser Studie dargestellt. Die Katzen wurden in einem sogenannten „Go/No-Go-Paradigma“ trainiert, zwei visuelle Stimuli zu unterscheiden und auf die Präsentation des Go-Stimulus mit einem Tastendruck zu reagieren. Mittels chronischer Mikroelektrodenimplantation wurde die neuronale Aktivität in verschiedenen Arealen entlang der Hierarchie des visuellen Systems gemessen. Als Hauptbefund zeigte sich für die Go-Versuchsbedingungen ein prominenter Anstieg der interarealen Synchronisation zwischen Arealen auf verschiedenen hierarchischen Ebenen in einem tieffrequenten Frequenzband von 8-12 Hz. Die Phasenlage dieser Synchronisation und eine autoregressive multivariate Analyse der neuronalen Aktivität (Bernasconi und König, 1999) deuteten auf eine top-down gerichtete Interaktion der verschiedenen Areale hin. Während die Untersuchung der neuronalen Aktivität im Sinne mittlerer Feuerraten überraschend kleine top-down Effekte zeigt, weisen diese Ergebnisse also auf einen spezifischen top-down Effekt auf die interareale Synchronisation neuronaler Aktivität hin, der besonders im tieffrequenten Frequenzbereich ausgeprägt ist.

2.3 Der apikale Dendrit als distinktes Kompartiment synaptischer Integration

2.3.1 Laminäre Asymmetrie von bottom-up und top-down Projektionen

Wie oben dargestellt, ist die bidirektionale Symmetrie der interarealen Verbindungen ein charakteristisches Strukturmerkmal der funktionellen Architektur des Kortex. Auf der zytoarchitektonischen Ebene jedoch zeigt sich eine bedeutsame Asymmetrie zwischen bottom-up und top-down gerichteten interarealen Projektionen. So findet sich für bottom-up und top-down Verbindungen eine jeweils charakteristische laminäre Verteilung der synaptischen Zielstrukturen (Felleman und Van Essen, 1991). Bottom-up projizierende Neurone terminieren mit ihren axonalen Projektionen typischerweise in den granulären Schichten des Zielareals. Top-down gerichtete Neurone hingegen projizieren in die infragranulären und insbesondere hohen supragranulären Laminae. In diesen pianahen supragranulären Laminae finden sich die weitverzweigten Ausläufer der apikalen Dendriten großer Pyramidenzellen, welche die größte Klasse kortikaler Neuronentypen und die hauptsächliche Ausgangszellpopulation der kortikalen Kolumne darstellen. Während die Signale der bottom-up Projektionen also vorwiegend über die in mittleren Laminae gelegenen somanahen basalen Dendriten integriert werden, erfolgt die synaptische Integration der top-down Signale durch die in den oberflächlichsten Laminae liegenden apikalen Dendriten.

2.3.2 Nichtlineare somato-dendritische Interaktion

Eine Reihe jüngerer Befunde über die komplexen komputationalen Eigenschaften kortikaler Neurone legen nahe, daß die beschriebene Asymmetrie der Zielstrukturen von bottom-up und top-down Projektionen von entscheidender Bedeutung für die Integration bottom-up und top-down gerichteter Signale sein könnte (Koch und Segev, 2000; Larkum et al., 1999; Siegel et al., 2000; Spratling, 2002).

Ausgehend von den grundlegenden Arbeiten von McCulloch und Pitts dominierte für viele Jahre ein neuronales Modell, gemäß welchem ein Neuron als punktförmiger linearer Integrator mit einer nichtlinearen Schwellenoperation zur Generierung von Aktionspotentialen beschrieben werden kann (McCulloch und Pitts, 1943). Ein solches Modell vernachlässigt jedoch ebenso die beeindruckende, klassentypische Morphologie wie auch die komplexen membranphysiologischen Eigenschaften korti-

kaler Neurone. Durch deutliche methodologische Fortschritte hat sich in der jüngsten Vergangenheit unser Wissen über die komputationalen Eigenschaften kortikaler Neurone wesentlich verbessert (Koch und Segev, 2000). So konnten große Fortschritte im Verständnis der Mechanismen und Bedingungen synaptischer Plastizität (Magee und Johnston, 1997; Markram et al., 1997; Stuart und Hausser, 2001), den Eigenschaften dendritischer Signalverarbeitung (Ariav et al., 2003; Hausser und Mel, 2003; Hausser et al., 2000; London et al., 2002; Mel, 2002; Mel et al., 1998; Segev und London, 2000; Sejnowski, 1997; Williams und Stuart, 2002) und der Wechselwirkung zwischen verschiedenen neuronalen Kompartimenten erzielt werden (Larkum et al., 1999; Larkum et al., 2001; Stuart und Sakmann, 1994; Stuart et al., 1997b; Vetter et al., 2001; Waters et al., 2003). Zusammenfassend zeigen diese Befunde, daß ein einfaches lineares Schwellenwert-Modell wesentliche Charakteristika kortikaler Neurone unberücksichtigt läßt, die für die funktionellen Eigenschaften dieser Neurone als grundlegende Einheiten kortikaler Informationsverarbeitung eine wichtige Rolle spielen können (Hausser et al., 2000; Koch und Segev, 2000; Sejnowski, 1997).

Ein charakteristisches Beispiel für diese Fortschritte im Verständnis der komputationalen Eigenschaften kortikaler Neurone ist die Wechselwirkung zwischen somatischen und dendritischen Kompartimenten der Pyramidenzellen. Während über viele Jahre ein neuronales Modell vorherrschte, wonach somatisch generierte Aktionspotentiale sich als Ausgangssignale eines Neurons nur unidirektional entlang der axonalen Projektionen ausbreiten, konnte nun gezeigt werden, daß sich somatische Aktionspotentiale unterstützt durch aktive Leitfähigkeiten auch retrograd in den apikalen Dendriten ausbreiten (Buzsaki und Kandel, 1998; Magee und Johnston, 1997; Stuart und Sakmann, 1994; Stuart et al., 1997a; Stuart et al., 1997b; Vetter et al., 2001; Waters et al., 2003). Abbildung 6A zeigt das Schema eines experimentellen Aufbaus, mit dem ein solches zurücklaufendes Aktionspotential gemessen werden kann (Larkum et al., 1999). In Abbildung 6B wurde durch somatische Stromapplikation ein somatisches Aktionspotential ausgelöst. Dieses Aktionspotential breitet sich retrograd in den apikalen Dendriten aus und kann an den zusätzlich platzierten dendritischen Patch-Pipetten registriert werden. In einem zweiten Experiment (Abbildung 6C) wurde über die am apikalen Dendriten platzierte Patch-Pipette ein Strom in Form eines evozierten postsynaptischen Stroms (EPSC) appliziert. Das entsprechende

Potential wird in seiner Ausbreitung in Richtung des Somas stark abgeschwächt und kann somit kein somatisches Aktionspotential auslösen.

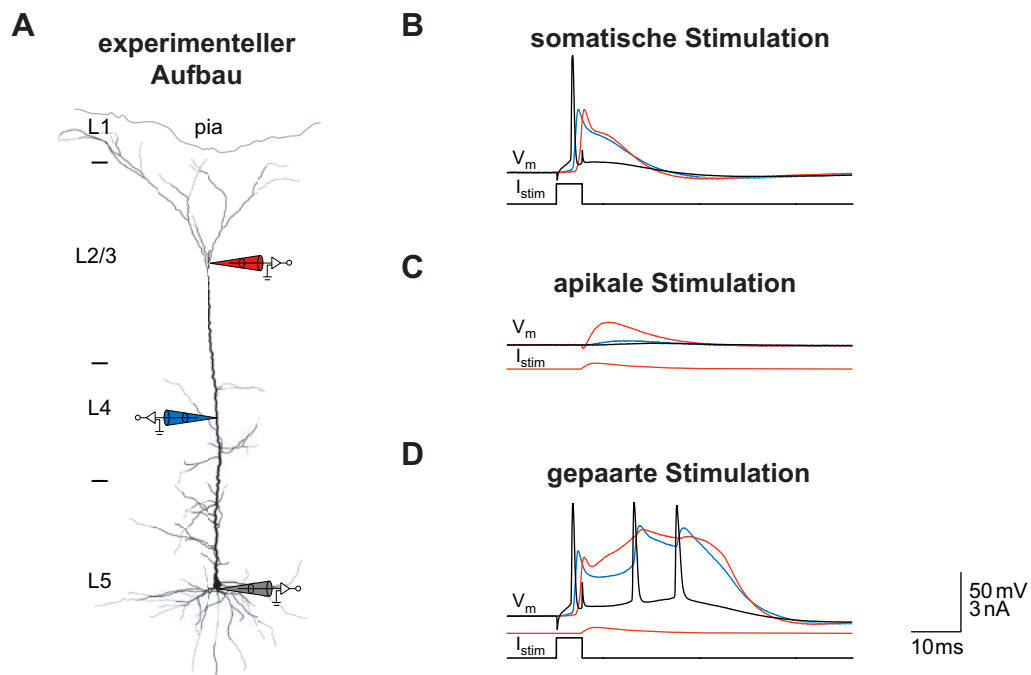


Abbildung 6 : Somato-dendritische Interaktion. **A :** Rekonstruktion einer mit Biozytin gefüllten Pyramidenzelle. Die Positionen der Patch-Pipetten und Laminae des Kortex sind schematisch dargestellt. **B :** Durch somatische intrazelluläre Stromapplikation wird ein somatisches Aktionspotential ausgelöst. Dieses läuft in abgeschwächter und verbreiteter Form in den apikalen Dendriten zurück. **C :** Stromapplikation am apikalen Dendriten in Form eines EPSC ohne Generation eines Aktionspotentials am apikalen Dendriten oder Soma. **D :** Nichtlineare somato-dendritische Interaktion. Die mit einer Latenz von 5 ms gepaarten somatischen und apikalen Stromapplikationen führen zu einem dendritischen Ca^{2+} -Aktionspotential und einer somatischen Salvenentladung (nach Larkum et al. 1999).

In einem dritten Experiment (Abbildung 6D) wurde die somatische Stimulation mit der Stimulation am apikalen Dendriten gepaart, was zu einer charakteristischen nichtlinearen Interaktion zwischen apikalem Dendriten und Soma führt. Trifft das durch Stromapplikation am apikalen Dendriten simulierte exzitatorische postsynaptische Potential (EPSP) in einem nur wenige Millisekunden kleinen Zeitfenster auf ein in den apikalen Dendriten zurücklaufendes somatisch generiertes Aktionspotential, so löst dies ein langsames dendritisches Ca^{2+} -Aktionspotential aus, welches in der Folge am Soma zu einer Salvenentladung von Aktionspotentialen führt. Durch seine große elektronische Entfernung vom Soma funktioniert der apikale Dendrit somit zunächst als distinktes Kompartiment synaptischer Integration der in den oberflächlichen Lami-

nae terminierenden axonalen Projektionen. Ist dieser synaptische Input am apikalen Dendriten jedoch zeitlich mit einem somatischen Aktionspotential, das durch synaptische Eingänge der somanäheren basalen Dendriten generiert wird, korreliert, so kommt es zu einer nichtlinearen Kopplung dieser Signale im Sinne einer Multiplikation, die schließlich zu einer hochfrequenten Salvenentladung des Neurons führt (Larkum und Zhu, 2002; Larkum et al., 1999; Larkum et al., 2001; Schaefer et al., 2003; Stuart und Hausser, 2001; Waters et al., 2003).

Dieser Mechanismus verdeutlicht eindrucksvoll, daß die polare Morphologie der Pyramidenzelle und die komplexen aktiven Membraneigenschaften zu charakteristischen nichtlinearen integrativen Eigenschaften führen, welchen ein einfaches lineares Schwellenwertmodell der neuronalen Funktion nicht gerecht werden kann. Führt man diese Befunde einer nichtlinearen Interaktion der synaptischen Eingänge unterschiedlicher zellulärer Kompartimente mit den oben beschriebenen laminären Charakteristika der interarealen Projektionen zusammen, so wird deutlich, daß diese somato-dendritische Interaktion das Korrelat eines neuronalen Mechanismus zur Integration von bottom-up und top-down Signalen darstellen kann. Diese Hypothese steht im Zentrum der im Folgenden dargestellten theoretischen Studie.

2.4 Fragestellungen

Der Einfluß von interarealen top-down Projektionen, verschiedenen top-down Signalen und der beschriebenen nichtlinearen somato-dendritischen Interaktion auf die Verarbeitung sensorischer Information wurde in numerischen Simulationen eines neuronalen Netzwerks an Hand folgender Fragestellungen untersucht:

2.4.1 Fragestellung 1: Einfluß von top-down Verbindungen auf die neuronale Aktivität

Welchen Einfluß haben top-down Verbindungen auf die Verarbeitung sensorischer Stimuli in einer vollständig reziproken Netzwerkarchitektur im Vergleich zu einer Netzwerkarchitektur, die lediglich über bottom-up Verbindungen verfügt?

2.4.2 Fragestellung 2: Einfluß zusätzlicher top-down Signale

Welchen Einfluß haben zusätzliche top-down Signale auf die Verarbeitung sensorischer Stimuli? Welchen Einfluß haben top-down Signale auf die Verarbeitung mehrerer simultan präsentierter sensorischer Stimuli?

2.4.3 Fragestellung 3: Einfluß von top-down Signalen auf die zeitliche Dynamik neuronaler Aktivität

Welchen Einfluß haben top-down Signale und die implementierte Form der somato-dendritischen Interaktion auf die zeitliche Dynamik der neuronalen Aktivität des Netzwerks? Zeigt sich ein frequenzspezifischer Effekt von top-down Signalen auf die Synchronisation neuronaler Aktivität?

3 Methoden

3.1 Architektur des simulierten Netzwerks

Um die oben dargestellten Fragestellungen zu untersuchen, wurde ein neuronales Netzwerk zweier Areale auf unterschiedlichen hierarchischen Ebenen numerisch simuliert. Hierbei wurden die beschriebenen neuronalen Mechanismen einer nichtlinearen somato-dendritischen Interaktion vereinfacht in dem simulierten Netzwerk implementiert. Durch externe bottom-up und top-down Signale und Modifikation der simulierten Netzwerkarchitektur konnte der Einfluß von bottom-up und top-down Prozessen sowohl auf die Aktivität des Netzwerks im Sinne von Feuerraten, als auch auf die zeitliche Struktur der Aktivität differenziert untersucht werden.

Abbildung 7 zeigt das oben besprochene Schema eines aus mehreren Arealen bestehenden kortikalen Systems. Diese Areale sind von tiefen, rezeptornahen Arealen hin zu hohen Arealen in mehreren parallelen Pfaden hierarchisch geordnet. Hierarchisch benachbarte Areale sind durch reziproke top-down und bottom-up Verbindungen gekoppelt. Mit dem simulierten Netzwerk wurden zwei hierarchisch benachbarte Areale wie etwa Areal A und B aus einem solchen System von Arealen herausgegriffen und als vereinfachtes Modell implementiert.

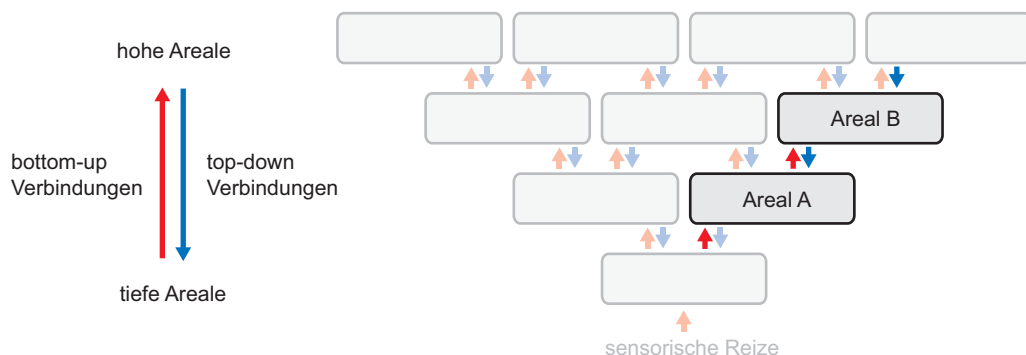


Abbildung 7 : Aus einem hierarchisch organisierten System reziprok verbundener Areale werden zwei Areale A und B auf unterschiedlichen hierarchischen Ebenen als neuronales Netzwerk simuliert.

Jedes Areal wurde aus einer Matrix von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen aufgebaut. Jedem exzitatorischen Neuron wurde ein inhibitorisches Neuron zugeord-

net. Ein solches Paar von exzitatorischem und inhibitorischem Neuron ist als grundlegendes Modul der Netzwerkarchitektur in Abbildung 8 dargestellt.

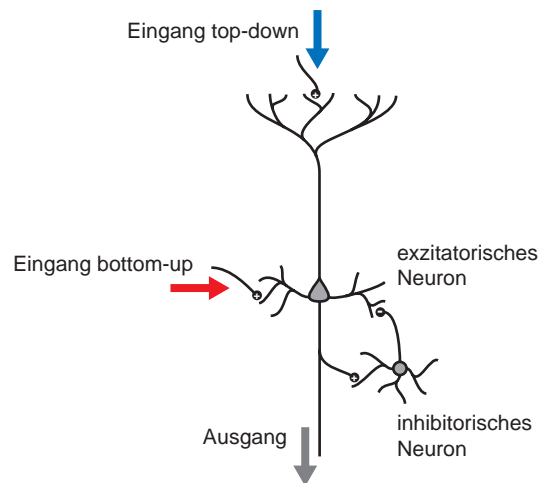


Abbildung 8 : Das grundlegende Modul der simulierten Areale wurde aus einem exzitatorischen Neuron und einem diesem zugeordneten inhibitorischen Neuron gebildet. Für die synaptischen Eingänge des exzitatorischen Neurons wurde zwischen Eingängen am basalen bzw. apikalen Dendriten unterschieden.

Areal A wurde aus 51 Paaren exzitatorischer und inhibitorischer Neurone gebildet, die in drei Reihen von 17 Paaren angeordnet waren. Areal B wurde aus 45 Paaren, die in drei Reihen mit jeweils 15 Paaren angeordnet waren, aufgebaut. Neurone des selben Orts in unterschiedlichen Reihen hatten die gleichen Eigenschaften und rezeptiven Felder, wobei die Gewichte der Projektionen zwischen exzitatorischen Neuronen über die Reihen abgestuft wurden, um Effekte eines Populationscodes zu berücksichtigen (siehe Tabelle 2).

Jedes inhibitorische Neuron erhielt exzitatorischen synaptischen Eingang von dem zugeordneten exzitatorischen Neuron. Inhibitorische Neurone projizierten über divergente Axone zu allen exzitatorischen Neuronen desselben Areals. Exzitatorische Neurone des tieferen Areals A projizierten zu den basalen Dendriten der exzitatorischen Neurone des höheren Areals B. Diese bottom-up Verbindungen wurden konvergent gestaltet, indem 3 benachbarte exzitatorische Neurone des Areals A auf ein exzitatorisches Neuron des Areals B projizierten. Entsprechend wurden also im Areal B größere und überlappende rezeptive Felder gebildet. Umgekehrt projizierten die exzitatorischen Neurone des Areals B zu den exzitatorischen Neuronen des Areals A. Diese top-down Verbindungen wurden reziprok den bottom-up Verbindungen di-

vergent gestaltet. Im Gegensatz zu den bottom-up Verbindungen terminieren diese top-down Projektionen jedoch an den apikalen Dendriten der exzitatorischen Neurone des tieferen Areals A. Diese Asymmetrie der Zielstrukturen von bottom-up und top-down Projektionen bildete demnach die bekannte laminäre Asymmetrie intraarealearer Projektionen ab (Felleman und Van Essen, 1991). In Abbildung 9 ist schematisch die simulierte Netzwerkarchitektur mit beiden implementierten Arealen dargestellt.

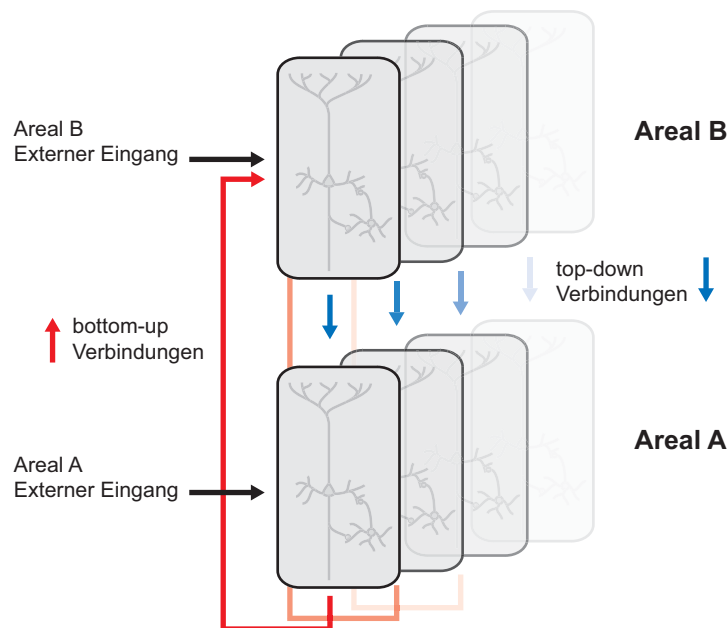


Abbildung 9 : Ausschnitt des simulierten Netzwerks mit den reziprok über bottom-up und top-down Projektionen verbundenen Arealen A und B. Die bottom-up Verbindungen von Areal A zu dem Areal B wurden konvergent gestaltet. Die entsprechenden top-down Verbindungen wurden reziprok divergent angelegt. Nicht dargestellt sind die divergenten intraarealen Projektionen der inhibitorischen Neurone zu allen exzitatorischen Neuronen desselben Areals.

Der postsynaptische Effekt der am apikalen Dendriten terminierenden top-down Verbindungen wurde entsprechend der oben beschriebenen neurophysiologischen Befunde somato-dendritischer Interaktion modelliert. Da das vorliegende Modell weniger auf die subzellulären Mechanismen als vielmehr auf die funktionellen Aspekte einer solchen somato-dendritischen Interaktion abzielt, wurden diese Effekte in einer vereinfachten Form in das Netzwerkmodell integriert. So wurden die synaptischen Eingänge der top-down Projektionen für jedes exzitatorische Neuron in Area A in einem separaten Kompartiment integriert. Dieses Kompartiment arbeitete somit als vir-

tueller apikaler Dendrit des Neurons. Wenn der synaptische Input dieses virtuellen apikalen Dendriten einen festgesetzten Schwellenwert überschritt und gleichzeitig ein somatisches Aktionspotential auftrat, wurde über die Aktivierung einer langsamen depolarisierenden Leitfähigkeit eine stereotype somatische Salvenentladung von Aktionspotentialen ausgelöst. Durch diese Implementation der nichtlinearen somatodendritischen Interaktion wurde den entsprechenden funktionellen Eigenschaften in einer numerisch effizienten Form Rechnung getragen.

Beide Areale erhielten über exzitatorische Synapsen an den exzitatorischen Neuronen externe Eingangssignale. Diese wurden als präsynaptische Poisson-Zeitserien von Aktionspotentialen simuliert. Die externen Eingangssignale des Areals A entsprachen hierbei dem präsentierten sensorischen Stimulus. Gemäß den rezeptiven Feldern der exzitatorischen Neurone des Areals B wurden diese Stimuli als exzitatorischer Input auf drei benachbarte Neurone des Areals A simuliert. Die externen Eingangssignale des Areals B entsprachen zusätzlichen top-down Signalen. Diese können etwa als durch den aktuellen Verhaltenskontext des kognitiven Systems intern generierte Aufmerksamkeitssignale interpretiert werden.

3.2 Neuronales Modell

Alle Neurone des simulierten Netzwerks wurden durch ein Leitfähigkeiten-Modell beschrieben. Spannungsabhängige Natrium- und Kalium-Leitfähigkeiten wurden zur Generierung von Aktionspotentialen implementiert. Exzitatorische und inhibitorische synaptische Leitfähigkeiten wurden für die glutamaterge und gabaerge synaptische Transmission implementiert. Um die Charakteristika kolokalisierter GABA_A- und GABA_B-Rezeptoren zu differenzieren, wurden zwei inhibitorische Leitfähigkeiten mit unterschiedlichen Schwellenwerten und Zeitkonstanten simuliert.

Das Membranpotential V_m aller Neurone wurde nach (1) berechnet:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = \frac{(E_m - V_m)}{R_m} + \sum_k [(E_k - V_m)G_k] \quad (1)$$

E_m ist das Ruhemembranpotential, C_m die Membrankapazität und R_m der Widerstand der Membran. Die Summe über k entspricht der Summe über die verschiedenen Ionenkanäle eines Kompartments mit den Umkehrpotentialen E_k und den Leitfähigkei-

ten G_k . Für alle Neurone galten die folgenden Parameter: $E_m = -70$ mV; $C_m = 1,0$ $\mu\text{F}/\text{cm}^2$; $R_m = 4,0$ $\text{k}\Omega\text{cm}^2$; $A_m = 0.126$ μm^2 .

Die synaptischen Leitfähigkeiten g_{syn} wurden durch eine generalisierte Alpha-Funktion nach (2) beschrieben:

$$g_{syn} = W \frac{A g_{max}}{\tau_1 - \tau_2} (e^{\frac{-t}{\tau_1}} - e^{\frac{-t}{\tau_2}}), \tau_1 > \tau_2 \quad (2)$$

W ist das Gewicht der Synapse, A eine Normalisierungskonstante, g_{max} die maximale Leitfähigkeit und τ_1 bzw. τ_2 die Zeitkonstanten der synaptischen Leitfähigkeit. Die entsprechenden Parameter der verschiedenen simulierten Leitfähigkeiten sind in Tabelle 1 aufgeführt:

<i>Funktion der Leitfähigkeit</i>	g_{max}	E_k	τ_1	τ_2
Exzitatorische Synapse	0.3096 nS	55 mV	10 ms	2 ms
Inhibitorische Synapse (GABA _A)	0.0516 nS	-90 mV	2 ms	2 ms
Inhibitorische Synapse (GABA _B)	0.0516 nS	-90 mV	20 ms	20 ms
Exzitatorische Synapse, apikaler Dendrit	0.3096 nS	55 mV	50 ms	2 ms
Induktion von Salvenentladungen	0.3096 nS	55 mV	5 ms	5 ms
Aktionspotential Natrium (Schwelle: -40 mV)	6 mS	55 mV	0,4 ms	0,4 ms
Aktionspotential Kalium (Schwelle: -40 mV)	0,7 mS	-90 mV	4 ms	0,2 ms

Tabelle 1 : Parameter der simulierten Leitfähigkeiten des neuronalen Modells

Für alle exzitatorischen bzw. inhibitorischen Leitfähigkeiten wurde vereinfachend ein Umkehrpotential von +55 bzw. -90 mV implementiert. Da das Membranpotential der simulierten Neurone sich stets in der Nähe der Aktionspotentialschwelle und somit entfernt von den synaptischen Umkehrpotentialen bewegte, hatten diese Modellparameter einen zu vernachlässigenden Einfluß auf die Dynamik des Netzwerks. Die exzitatorischen Synapsen am apikalen Dendriten hatten keinen direkten Einfluß auf das postsynaptische Membranpotential und wurden in einem distinkten Kompartiment zur Integration der top-down Eingänge verwendet. Überschritt diese exzitatorische Leitfähigkeit einen bestimmten Schwellenwert (8 nS), wurde bei gleichzeitigem Auftreten eines somatischen Aktionspotentials die Leitfähigkeit zur Induktion einer Sal-

venentladung aktiviert. Die Gewichte und Latenzen der verschiedenen simulierten synaptischen Verbindungen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

<i>Funktion der Verbindung</i>	<i>W</i>	<i>Δt</i>
Areal A: exzitatorisch → inhibitorisch (GABA _A)	10	2 ms
Areal A: exzitatorisch → inhibitorisch (GABA _B)	2	2 ms
Areal A: inhibitorisch (GABA _A) → exzitatorisch	8	2 ms
Areal A: inhibitorisch (GABA _B) → exzitatorisch	14	2 ms
Areal B exzitatorisch → Area B exzitatorisch (Reihe 1/2/3)	2,3 / 1,4 / 0,5	5 ms
Areal B: exzitatorisch → inhibitorisch (GABA _A)	10	2 ms
Areal B: exzitatorisch → inhibitorisch (GABA _B)	2	2 ms
Areal B: inhibitorisch (GABA _A) → exzitatorisch	5	2 ms
Areal B: inhibitorisch (GABA _B) → exzitatorisch	14	2 ms
Areal B exzitatorisch → Area A exzitatorisch (Reihe 1/2/3)	2,8 / 1,7 / 0,6	5 ms

Tabelle 2 : Parameter der simulierten synaptischen Verbindungen des Netzwerks

3.3 Experimentelle Bedingungen und Analysen

Alle Experimente wurden mit denselben Parametern des simulierten Netzwerks durchgeführt. In verschiedenen Experimenten wurde der Einfluß von top-down Verbindungen, unterschiedlicher externer Stimuli und externer top-down Signale untersucht. Die präsentierten externen Stimuli bestanden, entsprechend den rezeptiven Feldern der exzitatorischen Neurone des höheren Areals B, aus drei Reihen breiten Feldern exzitatorischer Aktivität an den externen Eingängen des Areals A. Externe top-down Signale wurden entsprechend dem präsentierten Stimulus als eine Reihe breite exzitatorische Aktivität an den externen Eingängen des Areals B simuliert.

3.3.1 Experiment 1: Top-down Verbindungen

In einem ersten Experiment wurde der Einfluß der reziproken top-down Verbindungen auf die neuronale Aktivität untersucht. Hierzu wurden Simulationen sowohl mit aktivierten als auch deaktivierten top-down Projektionen des Areals B auf das Areal A

durchgeführt. Über den externen Eingang des Areals A wurde ein Stimulus präsentiert, der mit einem variablen Anteil an Rauschen als zufälliger poissonverteilter präsynaptischer Aktivität gemischt wurde. Area B erhielt in dieser experimentellen Bedingung keine zusätzlichen top-down Signale.

3.3.2 Experiment 2: Zusätzliche top-down Signale

In einem zweiten Experiment wurde der Einfluß zusätzlicher top-down Signale auf die neuronale Aktivität untersucht. Hierzu wurde über den externen Eingang des Areals A ein konstanter Stimulus mit konstantem Rauschanteil präsentiert. Über den externen Eingang des Areals B wurde ein zusätzliches top-down Signal appliziert, welches Neurone mit zu dem präsentierten Stimulus äquivalenten rezeptiven Feldern faszilierte. Die Stärke der zusätzlichen top-down Signale wurde parametrisch variiert und der Einfluß auf die neuronale Aktivität quantitativ untersucht. Alle externen Signale wurden als poissonverteilte Zeitserien von präsynaptischen Aktionspotentialen simuliert.

3.3.3 Experiment 3: Mehrere simultane Stimuli

In einem dritten Experiment wurde der Einfluß zusätzlicher top-down Signale auf die Verarbeitung mehrerer simultan präsentierter Stimuli untersucht. Hierzu wurden über den externen Eingang des Areals A simultan zwei nichtüberlappende Stimuli mit variablem Anteil am gesamten Stimulus präsentiert. Über den externen Eingang des Areals B wurde ein top-down Signal appliziert, welches einem dieser beiden Stimuli entsprach. Die Stärke der zusätzlichen top-down Signale wurde parametrisch variiert, so daß der Einfluß zusätzlicher top-down Signale und der Einfluß der relativen Stärke des faszilierten Stimulus auf die neuronale Aktivität quantitativ untersucht werden konnte.

3.3.4 Analyse der mittleren Feuerraten

Die Aktionspotentiale aller Zellen wurden für die im Anschluß durchgeführte Analyse mit einer zeitlichen Auflösung von 1 ms gespeichert. Die neuronale Aktivität wurde sowohl durch Berechnung mittlerer Feuerraten einzelner Aktionspotentiale als auch durch Berechnung der mittleren Rate von Salvenentladungen (Areal A) untersucht.

3.3.5 Analyse der zeitlichen Dynamik neuronaler Aktivität

Die zeitliche Dynamik und Synchronisation der neuronalen Aktivität wurde sowohl im Zeitbereich durch Berechnung von Auto- und Kreuzkorrelogrammen, als auch im Frequenzbereich durch Berechnung von Power- und Kohärenzspektren der über alle exzitatorischen Neurone eines Areals gemittelten Aktivität an Aktionspotentialen untersucht. Um frequenzspezifische Effekte im Zeitbereich darzustellen, wurden die gemittelten neuronalen Aktivitäten vor der Berechnung von Auto- und Kreuzkorrelogrammen für die Frequenzbänder 0-20 Hz und 20-80 Hz bandpaßgefiltert. Um die Lesbarkeit der Abbildungen zu verbessern, wurde für die Autokorrelogramme der Wert bei der Latenz von 0 ms als Mittel der Autokorrelationsfunktion bei -1 ms und 1 ms berechnet. An diese Autokorrelogramme wurde eine Gaborfunktion (3) als Funktion der Latenz t optimal angenähert. Diese Gaborfunktion entspricht einem mit einer Gauß-Funktion gewichteten Sinusoid.

$$f_{gabor}(t) = A e^{-0,5(\frac{t-\varphi}{\sigma})^2} \cos(2\pi(t-\varphi)f) \quad (3)$$

A definiert die Amplitude, φ die Position des zentralen Maximums, f die Frequenz und σ die Standardabweichung der gewichtenden Gauß-Funktion. Zur Quantifizierung der intraarealen Synchronisation wurden Powerspektren der über alle exzitatorischen Neurone eines Areals gemittelten Aktivität an Aktionspotentialen berechnet. Da bei vollständig unkorrelierten Phasenlagen der Aktionspotentiale verschiedener Neurone eines Areals durch die Mittelung der Aktivität ein flaches Powerspektrum resultieren würde, entsprechen lokale Maxima in diesen Powerspektren einer spezifischen intraarealen Synchronisation. Diese Powerspektren wurden gemäß dem Algorithmus nach Welch unter Verwendung von 100 ms langen Hanning-Fenstern berechnet (Press et al., 1992).

Zur Quantifizierung der interarealen Synchronisation wurden Kohärenzspektren zwischen den über alle exzitatorischen Neurone eines Areals gemittelten Aktivität an Aktionspotentialen beider Areale berechnet. Die Kohärenz zweier Signale x und y wurde als Funktion der Frequenz f gemäß (4) berechnet:

$$Coh_{xy}(f) = \frac{|P_{xy}(f)|^2}{P_{xx}(f) \times P_{yy}(f)} \quad (4)$$

$P_{xy}(f)$, $P_{xx}(f)$ und $P_{yy}(f)$ sind die Cross- bzw. Autospektren der Signale x und y . Die Cross- und Autospektren wurden entsprechend den Powerspektren gemäß dem Algorithmus nach Welch berechnet (Press, 1997). Die Kohärenz als einheitsloses Maß reicht von 0 bis 1 und beschreibt die Konstanz der Phasenlage zweier Signale als Funktion der Frequenz. Sind die Frequenzkomponenten zweier Signale perfekt phasenkonstant, so beträgt die Kohärenz der Signale für die entsprechende Frequenz 1. Ist im umgekehrten Fall die Phasenlage vollständig unkorreliert, so beträgt die Kohärenz 0. Soweit nicht anders deklariert, wurde für alle statistischen Tests der t-Test verwendet.

3.4 Implementation

Das beschriebene neuronale Netzwerk wurde vollständig neu in der Simulationsumgebung GENESIS (California Institute of Technology, USA) für Linux programmiert. Hierfür wurde eine große Anzahl an Skriptdateien zur Modelldefinition und Simulationssteuerung in der Programmiersprache GENESIS erstellt. Alle Simulationen wurden verteilt in einem Linux-Cluster berechnet. Sämtliche Datenanalysen wurden mit individuell erstellter Software in der Entwicklungsumgebung MATLAB (MathWorks Inc., MA, USA) für Linux durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Fragestellung 1: Kooperative Verarbeitung durch top-down Verbindungen

Die Ergebnisse des ersten Experiments, welches den Einfluß von top-down Verbindungen auf die neuronale Aktivität untersucht, sind in Abbildung 10 für die Areale A und B vergleichend dargestellt.

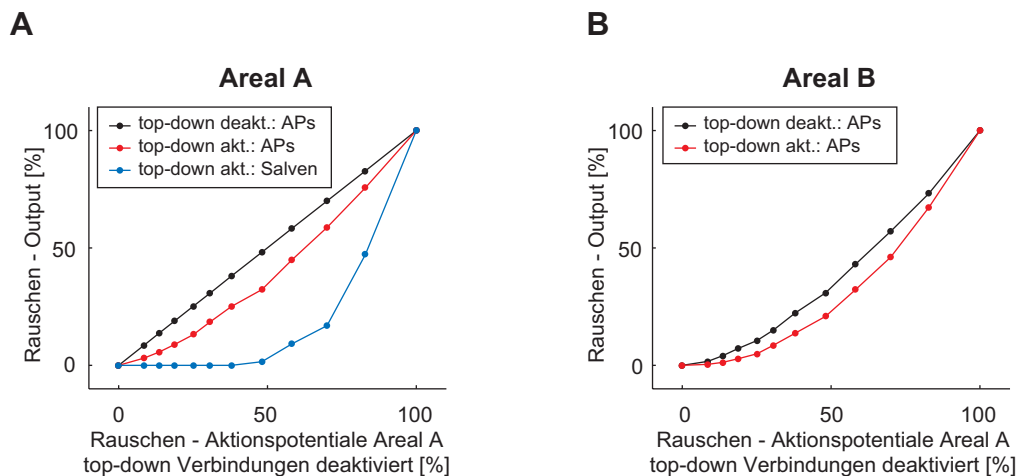


Abbildung 10 : Einfluß von top-down Verbindungen auf Feuerraten und Salvenentladungen. Ein externer Stimulus mit einem variablen Anteil an Rauschen wird präsentiert. Es werden keine zusätzlichen top-down Signale eingesetzt. Die Abszisse entspricht als Vergleichswert dem Rauschanteil in dem Aktionspotential-Signal des Areals A. **A** : Rauschanteil in Aktionspotentialsignalen und Salvenentladungssignal des Areals A für deaktivierte bzw. aktivierte top-down Verbindungen. **B** : Rauschanteil in Aktionspotentialsignalen des Areals B für deaktivierte bzw. aktivierte top-down Verbindungen.

Über den externen Eingang des Areals A wurde als bottom-up Signal ein Stimulus mit einem variablen Anteil an Rauschen präsentiert. Area B erhielt in diesem Experiment keine zusätzlichen top-down Signale. Die neuronale Aktivität des simulierten Netzwerks wurde für aktivierte und deaktivierete top-down Verbindungen verglichen. Im Falle deaktivierter top-down Verbindungen wird der Rauschanteil in dem präsentierten Stimulus durch die nichtlineare Generierung von Aktionspotentialen reduziert. Dieser Reduktionseffekt ist jedoch unspezifisch und lokal auf jedes einzelne Neuron beschränkt. Aus diesem Grund, und um das Netzwerkverhalten für deaktivierete top-down Verbindungen dem Netzwerkverhalten für aktivierte top-down Verbindungen

gegenüberzustellen, wurde als Vergleichsmaßstab der Rauschanteil im Aktionspotentialsignal des Areals A für deaktivierte top-down Verbindungen gewählt.

Die Aktivierung der top-down Verbindungen führt zu einer leichten Rauschreduktion in den Signalen der mittleren Feuerraten von Aktionspotentialen der Areale A und B (Abbildung 10, rote gegen schwarze Funktionen). Dieser Effekt beruht auf einer Ausnutzung der Eigenschaften der rezeptiven Felder des Areals B durch die Aktivierung der top-down Verbindung. Über diese top-down Verbindungen kann die Information darüber, welche Eigenschaften des präsentierten Stimulus den Eigenschaften der rezeptiven Felder in Area B entsprechen, an das Areal A zurückgegeben werden und hier zu einer Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses genutzt werden. Physiologische Untersuchungen haben wie oben beschrieben einen vergleichsweise schwachen Einfluß von top-down Verbindungen auf die mittleren Feuerraten von tieferen Arealen demonstriert. Im Einklang mit diesen Ergebnissen zeigen die top-down Verbindungen in dem simulierten Netzwerkmodell einen limitierten Effekt auf die Feuerraten der Neurone des tieferen Areals.

Im Gegensatz hierzu zeigt sich eine sehr deutliche Rauschreduktion durch die Aktivierung von top-down Verbindungen, wenn die Rate der Salvenentladungen von Aktionspotentialen des Areals A als Signal untersucht wird (Abbildung 10, blaue Funktion). Dieser Effekt beruht auf der nichtlinearen somato-dendritischen Interaktion, welche in dem simulierten Netzwerk implementiert wurde. So können Salvenentladungen des Areals A als ein qualitatives Signal interpretiert werden, welches die Übereinstimmung von am apikalen Dendriten integrierten top-down Signalen des Area B mit bottom-up Signalen über den präsentierten Stimulus repräsentiert. Die nichtlineare Interaktion von bottom-up und top-down Signalen entspricht somit einer logischen Und-Operation, deren Ergebnis die Salvenentladungen darstellen. Auch die Rauschreduktion der Salvenentladungen wird also durch einen top-down Prozeß ermöglicht, in dem die Eigenschaften der rezeptiven Felder des höheren Areals B in der Verarbeitung des Stimulus durch das Areal A ausgenutzt werden.

Zusammenfassend zeigt sich durch die Aktivierung von top-down Verbindungen bereits ohne zusätzliche top-down Signale ein positiver Effekt auf die Verarbeitung externer Stimuli. Diese Verarbeitung erfolgt nun nicht mehr streng seriell ohne top-down gerichteten Informationsfluß, sondern in einer kooperativen Wechselwirkung zwischen den sich auf unterschiedlichen hierarchischen Ebenen befindenden Arealen.

Ergebnisse der Interpretation des Stimulusraums durch ein höheres Areal B werden über top-down Verbindungen an ein tieferes Areal A zurückgegeben und verbessern hier die Verarbeitung des Stimulus im Sinne einer Rauschreduktion. Dieser Effekt ist besonders deutlich für die Salvenentladungen des Areals A, welche ein Produkt der nichtlinearen somato-dendritischen Interaktion und Integration von bottom-up und top-down Signalen darstellen.

4.2 Fragestellung 2: Zusätzliche top-down Signale

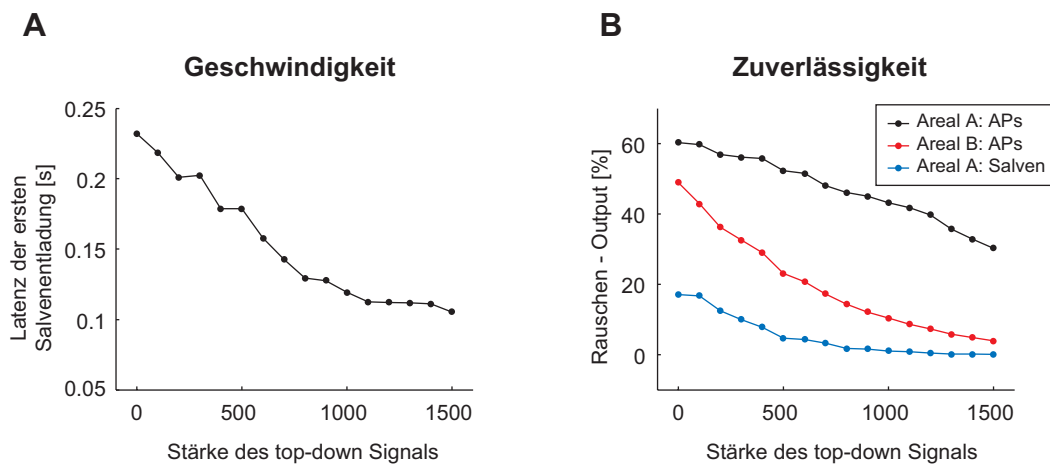


Abbildung 11 : Einfluß zusätzlicher top-down Signale. Es wurde ein externer Stimulus mit einem konstanten Rauschanteil von 70 % präsentiert. Entsprechende top-down Signale variabler Stärke wurden zusätzlich über die externen Eingänge des Areals B appliziert. **A** : Mit zunehmender Stärke des top-down Signals zeigt sich eine zunehmende Geschwindigkeit der Verarbeitung bzw. eine Abnahme der Latenz der ersten aufgetretenen Salvenentladung. **B** : Zusätzliche top-down Signale führen sowohl in den Aktionspotential-Signalen als auch im Signal der Salvenentladungen zu einer weiteren Rauschreduktion und damit zu einer verbesserten Zuverlässigkeit der Verarbeitung.

In Experiment 2 wurde der Einfluß von zusätzlichen top-down Signalen auf die Verarbeitung präsentierter Stimuli untersucht. Hierzu wurde dem Netzwerk über die externen Eingänge des Areals A ein konstanter Stimulus mit einem Rauschanteil von 70 % präsentiert. Über die externen Eingänge des Areals B wurde ein dem präsentierten Stimulus entsprechendes zusätzliches top-down Signal unterschiedlicher Stärke appliziert. Die Ergebnisse dieses Experiments sind in Abbildung 11 dargestellt.

Mit zunehmender Stärke des zusätzlichen top-down Signals erhöht sich die Geschwindigkeit und Zuverlässigkeit der Verarbeitung des präsentierten Stimulus. So nimmt die Latenz bis zum Auftreten der ersten Salvenentladung im Areal A mit zunehmender Stärke des top-down Signals ab (Abbildung 11 A). Die Zuverlässigkeit der Verarbeitung nimmt mit zusätzlichen top-down Signalen zu, da durch diese sowohl in den Aktionspotential-Signalen beider Areale, als auch in dem Signal der Salvenentladungen eine weitere Rauschreduktion bewirkt wird (Abbildung 11 B). Diese Rauschreduktion ist wiederum besonders ausgeprägt für die Salvenentladungen nachzuweisen, während sich ein vergleichsweise schwächerer Effekt auf die mittleren Feuerraten des Areals A zeigt.

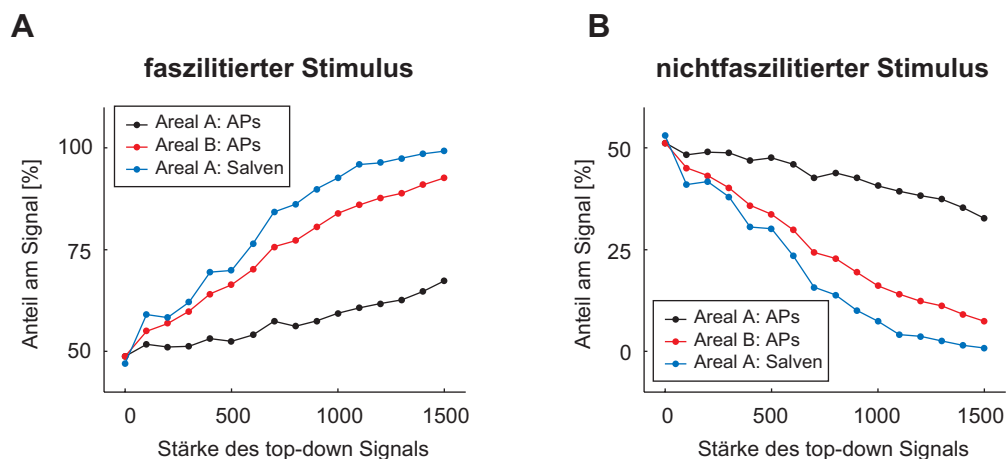


Abbildung 12 : Einfluß von zusätzlichen top-down Signalen auf die Verarbeitung zweier simultan präsentierter Stimuli. Es wurden simultan zwei nichtüberlappende, gleich starke externe Stimuli präsentiert. Für einen dieser Stimuli (faszilitierter Stimulus) wurde ein entsprechendes top-down Signal variabler Stärke über die externen Eingänge des Areals B appliziert. **A** : Mit zunehmender Stärke des top-down Signals zeigt sich ein ansteigender Anteil des faszilitierten Stimulus an allen untersuchten neuronalen Signalen. Am deutlichsten ist der Effekt der zusätzlichen top-down Signale auf die Salvenentladungen des Areals A. **B** : Für den nichtfaszilitierten Stimulus zeigt sich ein entsprechend umgekehrter Effekt. Mit zunehmender Stärke des top-down Signals nimmt der Anteil des nichtfaszilitierten Stimulus an den untersuchten neuronalen Signalen ab.

In Experiment 3 wurde der Einfluß zusätzlicher top-down Signale auf die Verarbeitung mehrerer simultan präsentierter Stimuli untersucht. Hierzu wurden zunächst über den externen Eingang des Areals A simultan zwei nichtüberlappende Stimuli mit gleichem Anteil am gesamten Stimulus präsentiert. Über den externen Eingang des

Areal B wurde ein einem dieser beiden Stimuli entsprechendes top-down Signal variabler Stärke appliziert. Der diesem top-down Signal entsprechende Stimulus wird im Folgenden als „faszilitierter Stimulus“ bezeichnet. Der Einfluß zusätzlicher top-down Signale auf den Anteil des faszilitierten und nichtfaszilitierten Stimulus in den neuronalen Signalen ist in Abbildung 12 vergleichend dargestellt.

Für den Anteil des faszilitierten bzw. nichtfaszilitierten Stimulus an den untersuchten neuronalen Signalen zeigen sich mit zunehmender Stärke des top-down Signals gegensinnige Effekte. Während der Anteil des faszilitierten Stimulus sowohl an den Aktionspotential-Signalen als auch an dem Signal der Salvenentladungen zunimmt, fällt der Anteil des nichtfaszilitierten Stimulus an diesen Signalen mit zunehmender Stärke des top-down Signals ab. Über zusätzliche top-down Signale wird somit die Verarbeitung zweier simultan präsentierter Stimuli zu Gunsten des faszilitierten Stimulus beeinflusst. Obwohl die zusätzlichen top-down Signale Area A nicht direkt zur Verfügung stehen, sondern zunächst nur einen Einfluß auf die Aktivität des Areals B haben, wird diese Information über die top-down Verbindungen an das tiefere Areal A weitergeleitet und beeinflusst auch hier die Verarbeitung der Stimuli.

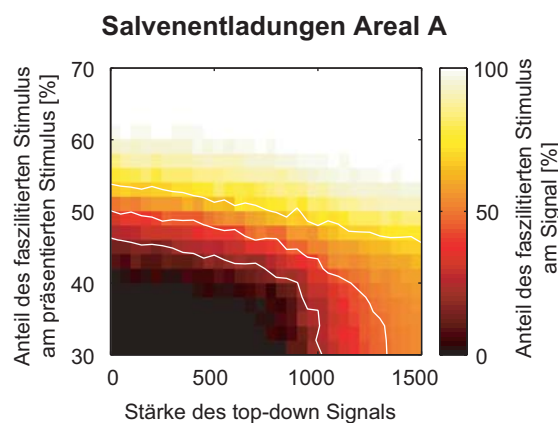


Abbildung 13 : Einfluß von zusätzlichen top-down Signalen und relativem Anteil zweier simultan präsentierter Stimuli auf den Anteil des faszilitierten Stimulus am Signal der Salvenentladung. Isokonturlinien für 25 %, 50 % und 75 % Anteil des faszilitierten Stimulus am Signal sind als weiße Linien dargestellt.

In einer Variation des Experiments 3 wurde die Verarbeitung präsentierter Stimuli sowohl als Funktion der Stärke eines zusätzlichen top-down Signals als auch als

Funktion der relativen Stärke der beiden simultan präsentierten Stimuli untersucht. In Abbildung 13 ist der Anteil des faszilitierten Stimulus am Signal der Salvenentladungen als Funktion dieser beiden Größen dargestellt.

Wie erwartet, steigt der Anteil des faszilitierten Stimulus am Signal mit zunehmendem Anteil am präsentierten Stimulus und mit zunehmendem top-down Signal an. Die Verarbeitung des präsentierten Stimulus stellt sich somit als eine kontinuierliche Funktion sowohl des externen Stimulus als auch des top-down Signals dar. Die Nichtlinearität der Integration dieser beiden entgegengesetzt gerichteten Signale wird hierbei deutlich an den in Abbildung 13 nicht als Geraden verlaufenden Isokonturlinien.

Zusammenfassend wurden in der Untersuchung des Einflusses zusätzlicher top-down Signale Effekte auf die neuronale Aktivität des Netzwerks demonstriert, welche man analog der psychophysischen Nomenklatur anschaulich als Aufmerksamkeitseffekte beschreiben kann. Wird eine bestimmte Stimulusinterpretation durch zusätzliche top-down Signale faszilitiert, so führt dies sowohl zu einer schnelleren und zuverlässigeren Verarbeitung des Stimulus als auch zu einer positiven Gewichtung des faszilitierten Stimulus in der Verarbeitung mehrerer simultan präsentierter Stimuli.

4.3 Fragestellung 3: top-down Effekte auf die zeitliche Dynamik

4.3.1 Intraareale Synchronisation

Die dritte bearbeitete Fragestellung nimmt Bezug auf kürzlich dargelegte elektrophysiologische Befunde, welche einen prominenten Einfluß von top-down Prozessen auf Synchronisation oszillatorischer kortikaler Aktivität an wachen Katzen demonstrieren (von Stein et al., 2000). Daher wurde in dem simulierten Netzwerk der Effekt von top-down Signalen auf zeitliche Dynamik und Synchronisation neuronaler Aktivität untersucht. Hierbei wurde sowohl die intraareale Synchronisation zwischen Neuronen des gleichen Areals, als auch die interareale Synchronisation zwischen Neuronen verschiedener Areale analysiert.

Die Ergebnisse der Analyse der intraarealen Synchronisation sind für das Areal A in Abbildung 14 und für das Areal B in Abbildung 15 dargestellt. Entsprechend dem zweiten Experiment wurde dem Netzwerk ein konstanter Stimulus präsentiert und die zeitliche Dynamik der neuronalen Aktivität ohne bzw. mit zusätzlichen externen top-

down Signalen verglichen. Für beide Areale zeigt sich eine prominente intraareale oszillatorische Synchronisation in einem tieffrequenten (etwa 0-20 Hz) und hochfrequenten (etwa 20-80 Hz) Frequenzbereich. Diese Frequenzverteilung oszillatorischer intraarealer Synchronisation kann sowohl im Zeitbereich (Abbildung 14 und 15 A, B, C, D), als auch im Frequenzbereich deutlich differenziert werden (Abbildung 14 und 15 E) und beruht wesentlich auf der Implementation und funktionellen Architektur inhibitorischer Leitfähigkeiten des simulierten Netzwerks. So führt die starke intraareale Divergenz der axonalen Projektionen inhibitorischer Neurone zu einer Synchronisation der Aktionspotentiale der exzitatorischen Neurone des entsprechenden Areals. Die schnellen GABA_A-Leitfähigkeiten werden hierbei bereits bei einer niedrigen mittleren Netzwerkaktivität aktiviert und führen zu einer oszillatorischen Synchronisation im hochfrequenten Frequenzbereich. Die langsamere über GABA_B-Rezeptoren medierte Inhibition wird hingegen bei einer höheren mittleren Netzwerkaktivität aktiviert, wenn es zu einer positiven Rückkopplung zwischen den beiden Arealen und entsprechenden Salvenentladungen kommt (Connors, 1992; Kim et al., 1997). Diese langsame Inhibition verhindert somit eine persistierende positive Rückkopplung zwischen den beiden simulierten Arealen, indem sie die mittlere Netzwerkaktivität auf ein niedrigeres Niveau zurücksetzt. Dieser Vorgang führt zu der dargestellten oszillatorischen Synchronisation im tieffrequenten Bereich.

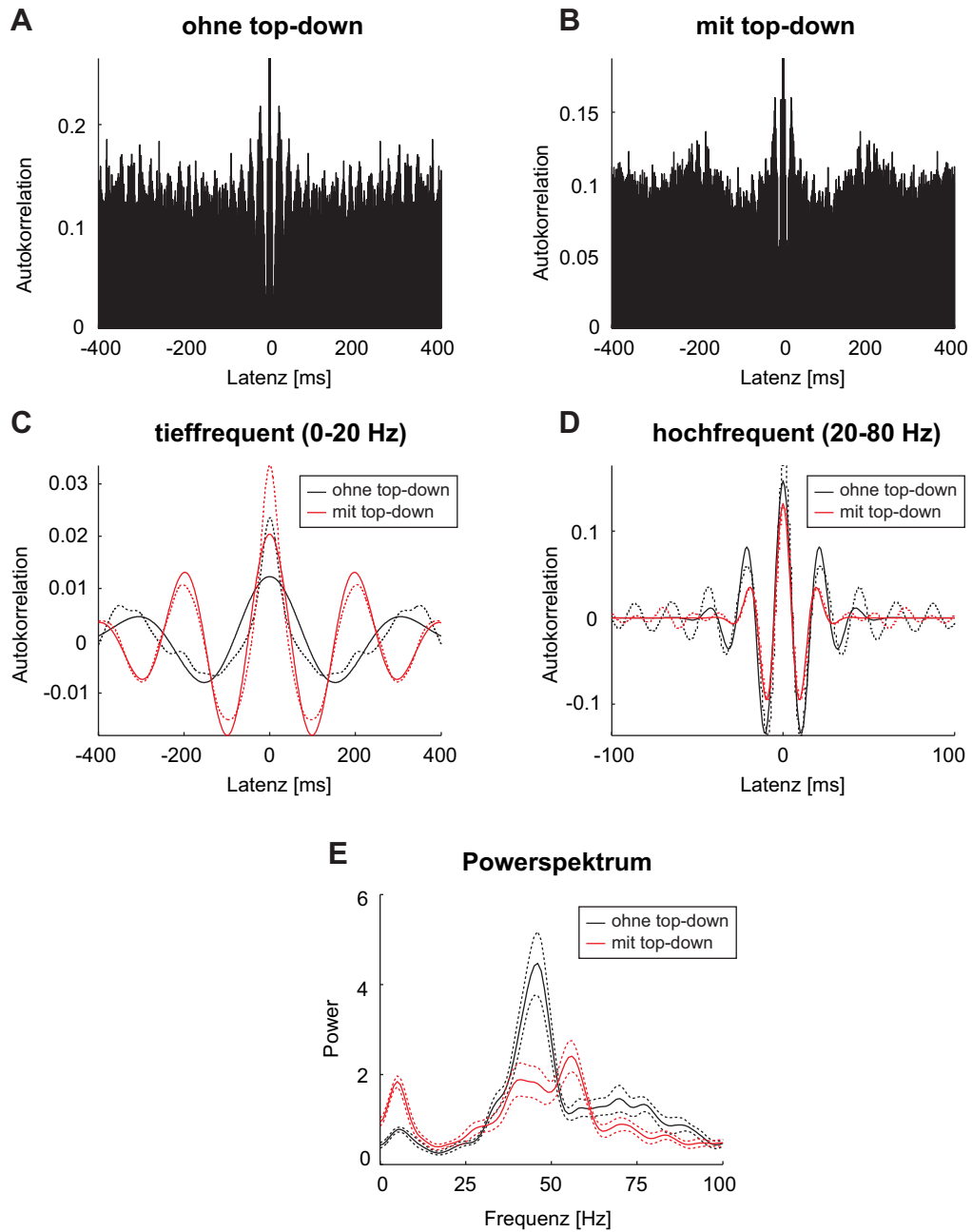


Abbildung 14 : Intraareale Synchronisation der exzitatorischen neuronalen Aktivität des Areals A. **A** : Autokorrelationsfunktion der gemittelten Aktivität an Aktionspotentialen aller exzitatorischen Neurone des Areals A ohne zusätzliche top-down Signale. **B** : Autokorrelationsfunktion mit zusätzlichen top-down Signalen. **C** : Autokorrelationsfunktionen der tieffrequenten (0-20 Hz) neuronalen Aktivität des Areals A ohne bzw. mit zusätzlichen top-down Signalen. Die gestrichelten Kurven entsprechen den gemessenen Daten. Durchgezogene Kurven entsprechen einer optimal angenäherten Gabor-Funktion. **D** : Hochfrequente (20-80 Hz) Autokorrelationsfunktionen (gestrichelte und durchgezogene Kurven wie in C). **E** : Powerspektrum der gemittelten exzitatorischen Aktivität des Areals A (+/- SEM).

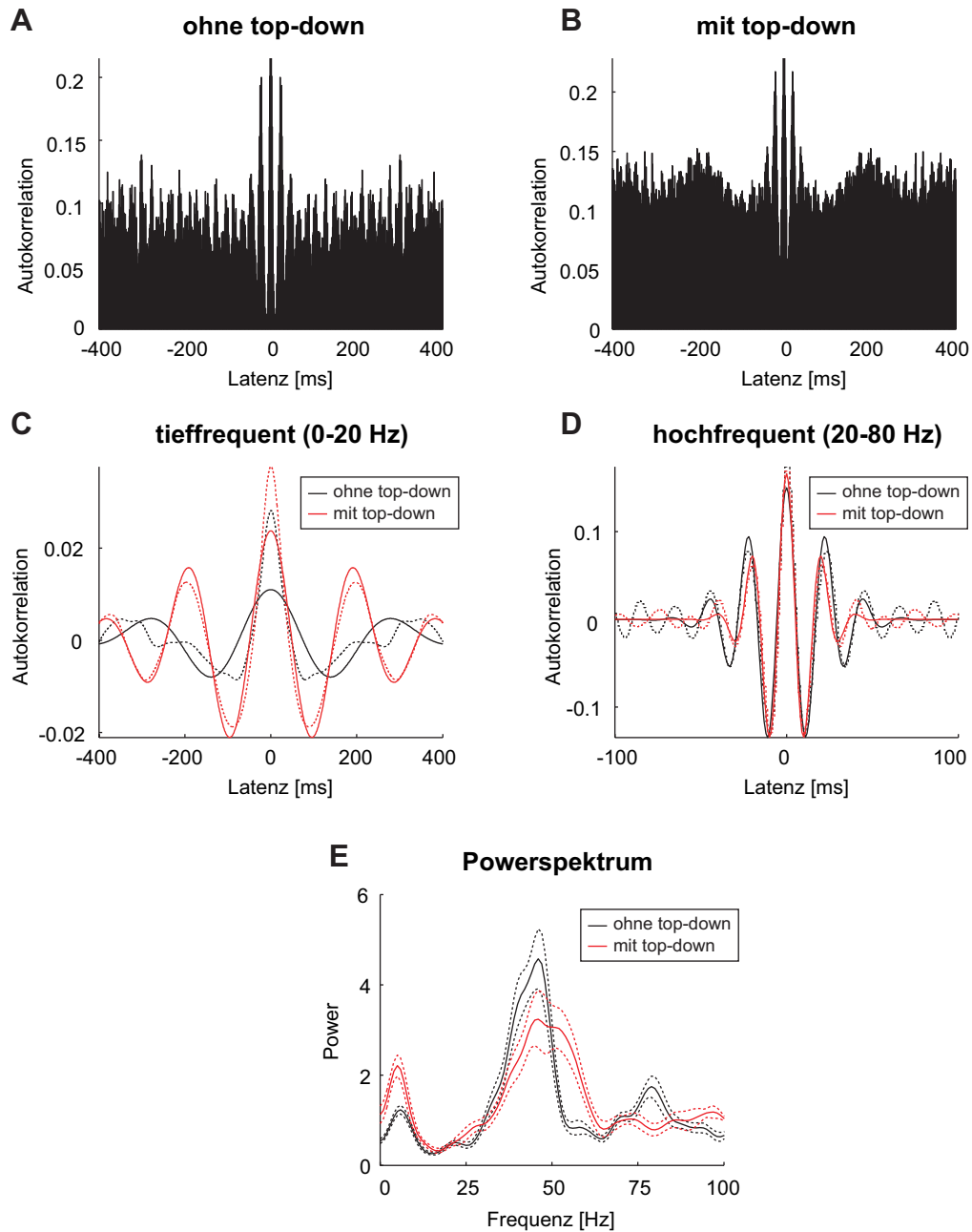


Abbildung 15 : Intraareale Synchronisation der exzitatorischen neuronalen Aktivität des Areals B. **A :** Autokorrelationsfunktion der gemittelten Aktivität an Aktionspotentialen aller exzitatorischen Neurone des Areals B ohne zusätzliche top-down Signale. **B :** Autokorrelationsfunktion mit zusätzlichen top-down Signalen. **C :** Autokorrelationsfunktionen der tieffrequenten (0-20 Hz) neuronalen Aktivität des Areals B ohne bzw. mit zusätzlichen top-down Signalen. Die gestrichelten Kurven entsprechen den gemessenen Daten. Durchgezogene Kurven entsprechen einer optimal angenäherten Gabor-Funktion. **D :** Hochfrequente (20-80 Hz) Autokorrelationsfunktionen (gestrichelte und durchgezogene Kurven wie in C) **E :** Powerspektrum der gemittelten exzitatorischen Aktivität des Areals B (+/- SEM).

Im Vergleich der experimentellen Bedingungen ohne und mit zusätzlichen top-down Signalen zeigt sich ein deutlicher Einfluß von top-down Signalen auf die zeitliche Dynamik und intraareale Synchronisation der neuronalen Aktivität. Ohne zusätzliche top-down Signale dominiert die intraareale Synchronisation im hochfrequenten Bereich, während nur eine schwache tieffrequente Synchronisation zu beobachten ist (Abbildung 14 und 15).

Durch zusätzliche externe top-down Signale wird diese Frequenzverteilung der intraarealen Synchronisation beider Areale charakteristisch moduliert. So führen zusätzliche top-down Signale zu einem deutlichen und signifikanten Anstieg der intraarealen Synchronisation im tieffrequenten Bereich ($p < 0,05$; vgl. Abbildung 17). Die hochfrequente Synchronisation hingegen wird durch zusätzliche top-down Signale über einen breiteren Frequenzbereich verteilt und nichtsignifikant moduliert ($p > 0,05$; vgl. Abbildung 17). Diese Effekte sind am deutlichsten in den Autokorrelationsfunktionen der frequenzgefilterten Aktivitäten und in den Powerspektren der gemittelten neuronalen Aktivität zu beobachten (Abbildung 14 und 15 C, D und E).

4.3.2 Interareale Synchronisation

Für die interareale Synchronisation der neuronalen Aktivität wurden dieselben Analysen durchgeführt, wie oben für die intraareale Synchronisation beschrieben. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Abbildung 16 dargestellt.

Wie für die intraareale Synchronisation zeigt sich auch für die interareale Synchronisation eine prominente oszillatorische Synchronisation der neuronalen Aktivität, die sich insbesondere in einem tieffrequenten (0-20 Hz) und hochfrequenten (20-80 Hz) Frequenzband entwickelt. Diese Frequenzverteilung wird durch zusätzliche top-down Signale in vergleichbar charakteristischer Weise moduliert, wie oben für die intraareale Synchronisation beschrieben. Während zusätzliche top-down Signale einen signifikanten Anstieg der interarealen Synchronisation im tieffrequenten Bereich induzieren ($p < 0,05$; vgl. Abbildung 17), zeigt sich im hochfrequenten Bereich eine leichte nichtsignifikante Abnahme der interarealen Synchronisation ($p > 0,05$; vgl. Abbildung 17).

Der Effekt zusätzlicher top-down Signale auf die intra- und interareale Synchronisation ist in Abbildung 17 zusammenfassend für den tieffrequenten und hochfrequenten

Bereich gegenübergestellt. Hierfür wurden die entsprechenden Powerspektren und Kohärenzspektren in den Frequenzbereichen 0-20 Hz und 20-80 Hz gemittelt.

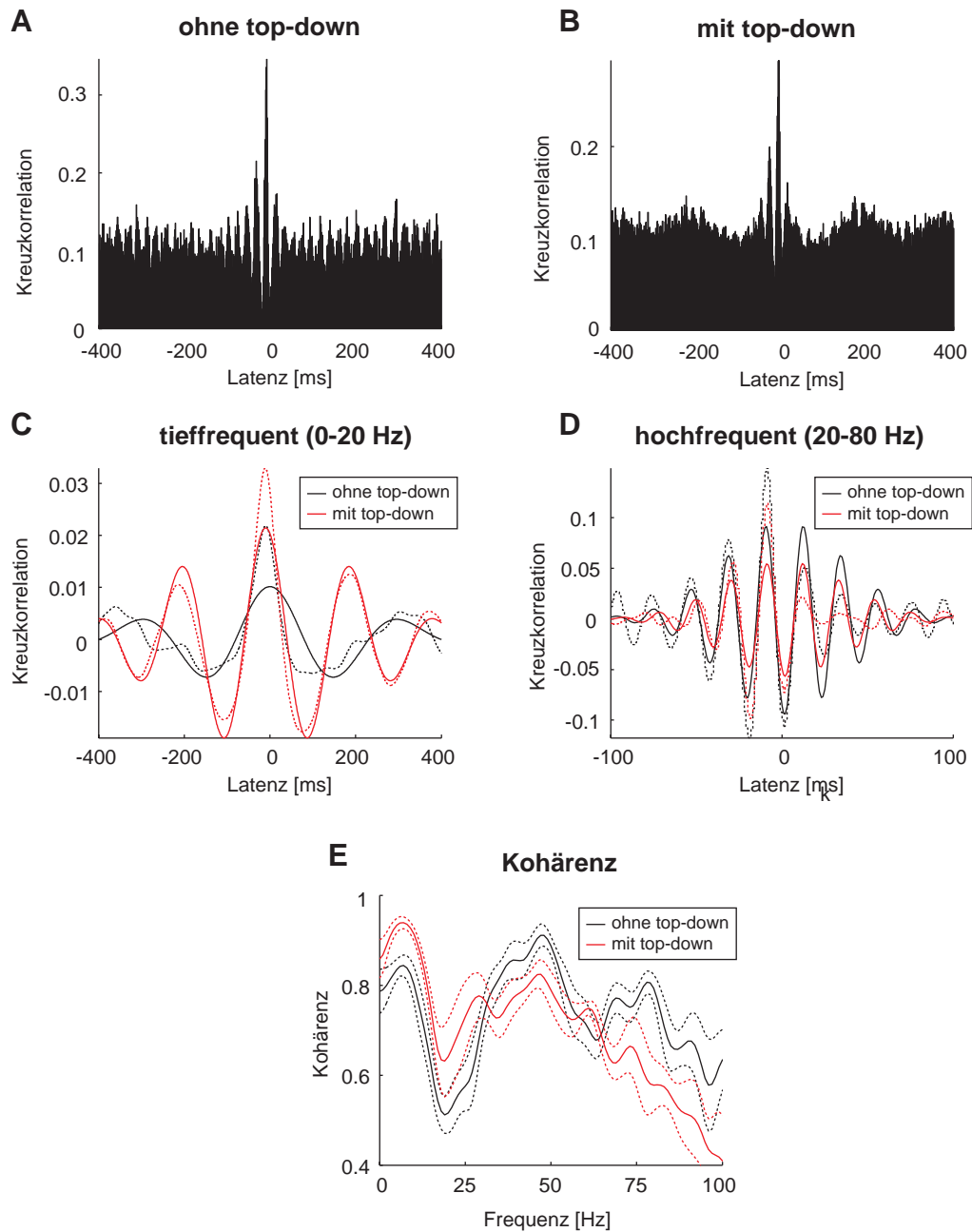


Abbildung 16 : Interareale Synchronisation der exzitatorischen neuronalen Aktivitäten. A : Kreuzkorrelationsfunktion der gemittelten Aktivitäten an Aktionspotentialen aller exzitatorischen Neurone beider Areale ohne zusätzliche top-down Signale. **B :** Kreuzkorrelationsfunktion mit zusätzlichen top-down Signalen. **C :** Kreuzkorrelationsfunktionen der tieffrequenten (0-20 Hz) neuronalen Aktivitäten ohne bzw. mit zusätzlichen top-down Signalen. Die gestrichelten Kurven entsprechen den gemessenen Daten. Durchgezogene Kurven entsprechen einer optimal angenäherten Gabor-Funktion. **D :** Hochfrequente (20-80 Hz) Kreuzkorrelationsfunktionen (gestrichelte und durchgezogene Kurven wie in C). **E :** Kohärenzspektrum der gemittelten exzitatorischen Aktivitäten beider Areale (+/- SEM).

Zusammengefaßt zeigt die neuronale Aktivität des simulierten Netzwerks eine oszillatorische intra- und interareale Synchronisation, die sich prominent in einem tieffrequenten Bereich unter 20 Hz und einem hochfrequenten Bereich über 20 Hz entwickelt. Zusätzliche top-down Signale induzieren einen deutlichen Anstieg der Synchronisation im tieffrequenten Bereich, während die hochfrequente Synchronisation weitgehend unbeeinflusst bleibt. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den oben beschriebenen physiologischen Befunden (von Stein et al., 2000) im visuellen System der Katze, so zeigt das simulierte Netzwerk einen differentiellen Einfluß von top-down Signalen auf die Synchronisation neuronaler Aktivität der in guter Übereinstimmung mit den demonstrierten experimentellen Befunden steht.

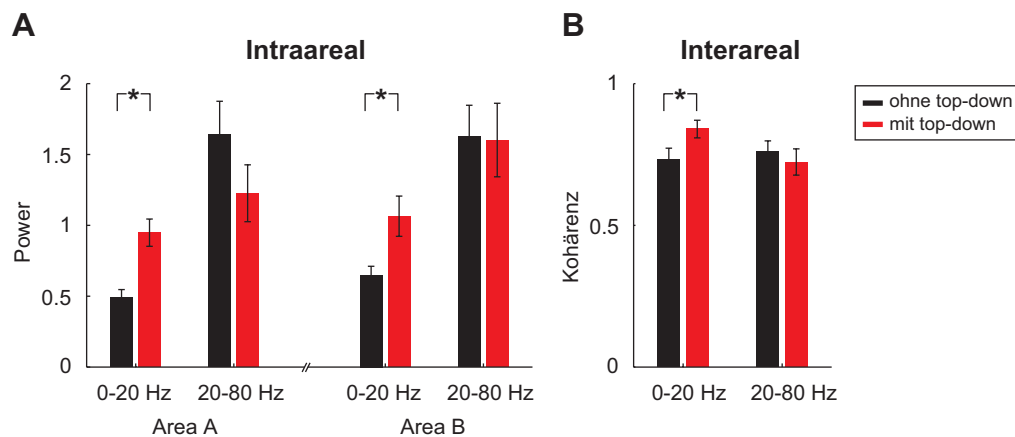


Abbildung 17 : Effekte zusätzlicher top-down Signale auf die intraareale und interareale Synchronisation neuronaler Aktivität im tieffrequenten (0-20 Hz) und hochfrequenten (20-80 Hz) Bereich. Die entsprechenden Powerspektren und Kohärenzspektren wurden über diese Frequenzbänder gemittelt. A : Intraareale Synchronisation beider simulierter Areale. (+/- SEM) B : Interareale Synchronisation. (+/- SEM). Signifikante Modulationen der neuronalen Synchronisation durch top-down Signale sind mit einem Stern markiert ($p < 0.05$).

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Architektur der funktionalen Konnektivität des Kortex weist zwei auffallende Charakteristika auf: Auf der einen Seite sind axonale Projektionen, welche kortikale Areale miteinander verbinden, in der großen Mehrzahl reziprok angelegt. Auf der anderen Seite terminieren bottom-up und top-down gerichtete interareale Projektionen in unterschiedlichen kortikalen Laminae. Das hier vorgestellte Modell führt diese anatomischen Befunde mit kürzlich vorgestellten experimentellen Ergebnissen über die integrativen Eigenschaften nichtlinearer somato-dendritischer Interaktionen kortikaler Pyramidenzellen zusammen und trägt der bekannten funktionellen Asymmetrie zwischen bottom-up und top-down Verbindungen Rechnung.

5.1.1 Was ist die Funktion von top-down Verbindungen?

Die Komplexität der rezeptiven Felder kortikaler Neurone nimmt zu, je weiter man in der Hierarchie eines sensorischen Systems aufsteigt. Diese rezeptiven Felder stellen Interpretationsschablonen der Aktivierungsmuster das heißt Repräsentationen des Stimulusraums durch tiefer gelegene Areale dar, die für das kognitive System eine funktionelle Relevanz besitzen. So werden z.B. in höheren Arealen spezifische Konstellationen einfacherer Eigenschaften des Stimulusraums zu rezeptiven Feldern, die spezifisch für Gesichter sind, zusammengefaßt. In diesem Sinne bildet das Spektrum der rezeptiven Felder kortikaler Neurone das repräsentationale Vokabular eines kognitiven Systems. Höherstufige komplexe rezeptive Felder lassen sich somit als eine einfache Form des „Wissens“ interpretieren, indem die Eigenschaften dieser rezeptiven Felder funktionell relevante Charakteristika der komplexen Statistik des Stimulusraums abbilden.

In dem vorgestellten Modell führt die reziproke Konnektivität der simulierten Areale zu einer kooperativen Verarbeitung sensorischer Informationen, bei der das mit den Eigenschaften der rezeptiven Felder eines höheren Areals dem System zur Verfügung stehende „Wissen“ über Interpretationen des Stimulusraums durch top-down Verbindungen an ein tiefer gelegenes Areal weitergereicht wird. Diese Information wird hier mit dem bottom-up Signal über den präsentierten Stimulus abgeglichen,

was zu einer Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses und zu einem ausgesprochen robusten Signal von Salvenentladungen führt. In diesem Sinne wird in dem vorgestellten Modell bereits ohne zusätzliche externe top-down Signale ein internes top-down Signal generiert, welches auf den Eigenschaften rezeptiver Felder höherer Areale basiert. Zwei am visuellen System von Katzen bzw. Primaten durchgeführte experimentelle Studien liefern Befunde, die diese Hypothese einer kooperativen Verarbeitung stützen und somit für die Plausibilität des vorgestellten Modells sprechen. Hupé et al. untersuchten den Effekt temporärer Inaktivierung des Areals MT, welches auf die Repräsentation bewegter Stimuli spezialisiert ist, auf die Aktivität früher visueller Areale (V1, V2 und V3) an anästhesierten Affen (Hupe et al., 1998). Galuske et al. untersuchten in einer ähnlichen Studie im visuellen System anästhesierter Katzen den Einfluß der Inaktivierung des ebenfalls auf Bewegung spezialisierten Areals PMLS auf die Aktivität des frühen visuellen Areals A18 (Galuske et al., 2002). Beide Studien demonstrieren eine reduzierte Spezifität der Antworten in frühen visuellen Arealen für die in dem höheren inaktivierten Areal repräsentierte Stimulusdimension. Somit liefern diese Experimente vergleichbare Befunde, wie die hier im ersten Experiment demonstrierten Effekte der Aktivierung bzw. Inaktivierung von top-down Verbindungen.

Das hohe Signal-Rausch-Verhältnis des generierten Signals von Salvenentladungen findet sich in guter Übereinstimmung mit physiologischen Befunden aus dem visuellen System von Primaten (Livingstone et al., 1996; Reich et al., 2000). So wurde gezeigt, daß Salvenentladungen tatsächlich ein qualitativ distinktes Signal darstellen, welches deutlich robuster ist als die mittlere Feuerrate aller auftretenden Aktionspotentiale. So hat die Rekonstruktion eines präsentierten Stimulus aus Salvenentladungen ein wesentlich besseres Signal-Rausch-Verhältnis als die entsprechende Rekonstruktion aus den gesamten im gleichen Intervall aufgenommenen Aktionspotentialen (Lisman, 1997). Das vorgestellte Modell zeigt, auf Grund welcher Mechanismen diese experimentell demonstrierte Reliabilität von Salvenentladungen ein Produkt der Integration von top-down und bottom-up gerichteten Informationsflüssen darstellen könnte.

Die Bereitstellung von Ergebnissen höherstufiger Interpretationen des Stimulusraums auf einem niedrigeren Niveau der kortikalen Hierarchie weist über eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses hinaus weitere wichtige positive funktionale Aspek-

te auf. Wie oben beschrieben erfolgt die Verarbeitung unterschiedlicher Stimulusdimensionen, wie etwa im visuellen System die Verarbeitung von Farbe, Form oder Bewegung, in unterschiedlichen parallel organisierten kortikalen Systemen. Ein top-down gerichteter Informationsfluß in einem dieser kortikalen Systeme kann somit über ein gemeinsames tieferes Areal die Verarbeitung in einem anderen parallelen System beeinflussen. Auch ohne eine direkte Interaktion zwischen höherstufigen Arealen verschiedener Systeme kann somit über gemeinsame Knotenpunkte der Hierarchie eine kooperative Verarbeitung zwischen verschiedenen Subsystemen eines kortikalen Systems erfolgen.

Mit aufsteigendem Niveau in der kortikalen Hierarchie findet sich nicht nur eine Zunahme der Spezifität und Komplexität rezeptiver Felder, sondern auch eine als Invarianz bezeichnete Abnahme der Spezifität rezeptiver Felder für bestimmte Stimulusdimensionen. Im visuellen System findet sich z.B. als prominentes Beispiel in höheren Arealen eine zunehmende Translationsinvarianz der neuronalen Antworten. Die exakte Position eines Stimulus oder bestimmter Stimuluskomponenten ist somit in tieferen Arealen des visuellen Systems repräsentiert, während diese Information in höheren Arealen nicht verfügbar ist. Um sich präzise zu einem Stimulus zu verhalten, muß das kognitive System also auf Informationen zurückgreifen, die nicht in höheren Arealen repräsentiert werden. Daher stellt die Integration von höher- und niederstufigen Informationen einen sinnvollen Schritt der Informationsverarbeitung dar. Über Salvenentladungen als Ausgangssignal eines solchen Verarbeitungsschritts kann diese Information effizient jedem anderen Areal bereitgestellt werden.

5.1.2 Welchen Effekt haben zusätzliche top-down Signale?

In einem reziprok verschalteten System kortikaler Areale, wie es das simulierte Modell darstellt, wird die Verarbeitung eines sensorischen Stimulus sowohl von den Eigenschaften des durch den Stimulus generierten bottom-up Signals als auch durch intern generierte top-down Signale beeinflusst. Es kommt es zu einem bidirektionalen Informationsfluß durch die verschiedenen Ebenen der kortikalen Hierarchie, wobei auf jeder Ebene bottom-up und top-down Informationen integriert werden. So demonstriert das vorgestellte Modell eine neuronale Implementation psychophysisch ausführlich beschriebener top-down Effekte auf die Verarbeitung sensorischer Informationen. Zusätzliche top-down Signale führen in dem simulierten Netzwerk auf der

neuronalen Ebene sowohl zu einer schnelleren und zuverlässigeren Verarbeitung von Stimuli als auch zu einer relativen Gewichtung der Verarbeitung mehrerer simultan präsentierter Stimuli.

Die hier demonstrierten top-down Effekte auf neuronale Signale finden sich dabei in guter Übereinstimmung mit physiologischen Befunden zu top-down gerichteten Prozessen der kortikalen Informationsverarbeitung. Entsprechend den experimentellen neurophysiologischen Befunden ist die kortikale Aktivität wesentlich durch den präsentierten Stimulus determiniert. Zusätzliche top-down Signale haben auf diese Aktivität einen modulatorischen Einfluß, welcher in hierarchisch höheren Arealen und mit zunehmender Stärke des top-down Signals ansteigt (Desimone und Duncan, 1995; Kanwisher und Wojciulik, 2000; Kastner et al., 1999; Luck et al., 1997; Posner und Petersen, 1990).

Darüber hinaus zeigt das beschriebene Netzwerk top-down Effekte auf die zeitliche Struktur neuronaler Aktivität. So führt eine stärker top-down getriebene Verarbeitung sensorischer Stimuli zu einer verstärkten intra- und interarealen Synchronisation neuronaler Aktivität im tieffrequenten Bereich unter 20 Hz. Diese Ergebnisse finden sich in qualitativ guter Übereinstimmung mit Befunden am visuellen Kortex wacher Katzen (von Stein et al., 2000). Für visuelle Stimuli, welche von den Versuchstieren als Reaktion eine Verhaltensänderung erforderten, zeigte sich hier über hierarchische Ebenen eine Zunahme der tieffrequenten interarealen Synchronisation. Zwei an Affen bzw. Menschen durchgeführte Studien untersuchten den Effekt räumlicher visueller Aufmerksamkeit auf tieffrequente neuronale Synchronisationsphänomene. Am visuellen Kortex von Primaten führte räumlich selektive visuelle Aufmerksamkeit zu einer Reduktion tieffrequenter intraarealer Synchronisation neuronaler Aktivität (Fries et al., 2001). Eine EEG Studie am Menschen beschreibt eine Zunahme der tieffrequenten okzipitalen Signalanteile kontralateral zu dem nicht attendierten visuellen Hemifeld (Worden et al., 2000). Auf Grund der Unterschiede zwischen den in diesen drei Studien verwendeten Paradigmen und Methoden scheint es schwierig von widersprüchlichen Befunden zu sprechen. Während ein Teil der experimentellen Befunde die mit dem hier vorgestellten Modell demonstrierten top-down Effekte auf tieffrequente Synchronisationsphänomene stützen (von Stein et al., 2000) scheinen andere experimentelle Befunde gegensinnige Effekte zu demonstrieren (Fries et al., 2001). Weitere

empirische Untersuchungen sind nötig für ein besseres Verständnis dieser teilweise widersprüchlichen experimentellen Daten.

5.2 Annahmen des vorgestellten Modells

Das vorgestellte Modell geht davon aus, daß somatische Aktionspotentiale aktiv in den apikalen Dendriten zurücklaufen und hier zu der oben beschriebenen nichtlinearen Interaktion mit synaptischen Inputs am apikalen Dendriten führen. Diese neuronalen Mechanismen wurden bisher in ihrer Gesamtheit an der Slice-Präparation demonstriert. Darüber hinaus wurde das Zurücklaufen somatischer Aktionspotentiale sowie die Generation dendritischer Aktionspotentiale am somatosensorischen Kortex von Ratten *in vivo* nachgewiesen (Buzsaki und Kandel, 1998; Larkum und Zhu, 2002; Waters et al., 2003). Die beschriebene Interaktion zwischen zurücklaufendem Aktionspotential und synaptischem Input am apikalen Dendriten wurde jedoch bislang nicht am wachen Kortex unter physiologischen Bedingungen nachvollzogen. Ob diese zum Teil also bisher nur in der Slice-Präparation nachgewiesenen Mechanismen im wachen Kortex wiederzufinden sind, bleibt abzuwarten.

Die beschriebene Implementation des simulierten Netzwerks vereinfacht offensichtlich einige physiologische Eigenschaften kortikaler Neurone. So wurde das komplexe Zusammenspiel aktiver dendritischer Leitfähigkeiten, welches die beschriebene somato-dendritische Interaktion ermöglicht, durch ein zusätzliches distinktes Kompartiment und einen Schwelleneffekt auf einen vergleichsweise einfachen Mechanismus reduziert. Wenn durch diesen Mechanismus keine Salvenentladungen ausgelöst werden, so bleibt der Stromfluß vom apikalen Dendriten zum Soma unberücksichtigt. Die top-down gerichtete Weiterleitung von Information ist in dieser Implementation also auf die durch bottom-up Verbindungen getriebene Aktivität angewiesen. Da in den durchgeführten Experimenten jedoch keine Bedingungen ohne einen externen Stimulus Gegenstand der Untersuchung waren, stellt das vorgestellte Modell eine numerisch effektive Implementation der beschriebenen physiologischen Effekte dar, die diesen qualitativ gerecht wird.

Mit einem detaillierteren neuronalen Modell, welches den Stromfluß vom apikalen Dendriten zum Soma auch ohne somatische Aktivität einbezieht, könnte der Einfluß von top-down Signalen auch ohne Stimuluspräsentation oder Spontanaktivität untersucht werden. In einem solchen Netzwerk könnten top-down Signale ohne Stimulati-

on über mehrere hierarchische Ebenen nach unten weitergeleitet werden. Ein solcher Effekt könnte dann im Sinne reiner top-down Verarbeitung als „Netzwerk-Imagination“ interpretiert werden.

Um die vorgestellte Studie auf die beschriebenen Fragestellungen zu fokussieren, wurden einige anatomische Vereinfachungen vorgenommen. So wurden tangentielle Projektionen zwischen exzitatorischen Neuronen eines Areals nicht implementiert. Ähnlich den simulierten top-down Verbindungen könnten diese Verbindungen zu einer weiteren Signalverbesserung genutzt werden. Die inhibitorischen Projektionen wurden in dem vorgestellten Modell als gleichförmig divergent ausgestaltet. Durch lokal begrenzte inhibitorische Projektionen würde die räumliche Ausdehnung der Synchronisation neuronaler Aktivität reduziert werden. Intraareale inhibitorische Projektionen könnten zudem ebenso wie tangentielle Verbindungen zwischen exzitatorischen Neuronen statistische Eigenschaften des Stimulusraums abbilden und somit zu einer Signalverbesserung genutzt werden. Globale Stimuluseigenschaften könnten durch eine solche funktionelle Architektur außerdem durch das Synchronisationsmuster hochfrequenter Oszillationen repräsentiert werden (Singer, 1999). Die Implementation solcher intraarealen Verbindungen würde jedoch qualitativ das hier beschriebene Verhalten des Netzwerks nicht verändern. Die komplexe Architektur kortikaler Kolumnen wurde ebenfalls stark vereinfacht. So wurde die intrakolumnäre Verschaltung zwischen distinkten granulären, supra- und infragranulären Neuronenpopulationen nicht berücksichtigt. Die für die Fragestellung der vorgestellten Studie kritische anatomische Eigenschaft bildet jedoch die laminäre Spezifität bottom-up und top-down gerichteter interarealer Projektionen, welche entsprechend vereinfacht implementiert wurde. In dem vorgestellten Netzwerk wurden top-down Projektionen exakt komplementär zu bottom-up Projektionen angelegt. Obwohl die Divergenz von top-down Verbindungen anatomisch nachgewiesen ist (Felleman und Van Essen, 1991), ist die effektive Komplementarität dieser Verbindungen bislang nicht demonstriert worden.

Zusammenfassend findet sich in dem vorgestellten Modell ein Ausgangspunkt für weiterführende und detailliertere Netzwerkarchitekturen. Mit solchen Architekturen könnten zahlreiche attraktive Aspekte der kortikalen Funktion und deren neuronale Mechanismen untersucht werden, die über den Fokus der hier vorgestellten Studie hinausweisen.

5.3 Vergleich mit anderen Modellen

Das Konzept einer bidirektionalen Informationsverarbeitung in einer reziproken Netzwerkarchitektur wurde bereits in einigen anderen theoretischen Studien untersucht. Die zentralen Aussagen der entsprechenden Studien und deren Unterschiede zu dem hier vorgestellten Modell werden im Folgenden kurz dargestellt.

Finkel und Edelman simulierten ein neuronales Netzwerk mehrerer funktionell spezialisierter Areale, welches mit bottom-up, top-down und tangentialen Projektionen ausgestattet wurde (Finkel und Edelman, 1989). Durch eine entsprechende Gestaltung dieser Projektionen und der synaptischen Gewichte wurde eine Spezifität der Antwortcharakteristika der Neurone für bestimmte Stimuluseigenschaften wie die Orientierung von Konturen oder die Bewegungsrichtung von visuellen Stimuli implementiert. In zahlreichen Simulationen wurde die Verarbeitung unterschiedlicher visueller Stimuli untersucht. Hierbei stand insbesondere die Untersuchung von Stimuluskonfigurationen, welche mit der Wahrnehmung von illusionären Konturen einhergehen, im Mittelpunkt des Interesses. Ähnlich wie in dem hier vorgestellten Modell, erfolgte durch die rekurrente Verbindungsarchitektur eine kooperative Stimulusverarbeitung. Durch die Interaktion paralleler Verarbeitungspfade wurde eine kohärente Interpretation des präsentierten Stimulus ermöglicht. Den implementierten top-down Verbindungen kam hier jedoch eine vorwiegend inhibitorische Funktion zu. So wurden diese Verbindungen genutzt um widersprüchliche Interpretationen eines Stimulus durch unterschiedliche Areale aufzulösen. Die Inaktivierung dieser top-down Projektionen führte in dem Netzwerk durch einen Verlust inhibitorischer Impulse zur Ausbreitung aberranter Aktivitätsmuster. Im Gegensatz hierzu sind in dem vorgestellten Modell interareale top-down Projektionen exzitatorisch implementiert. Zudem wurde bewußt eine allgemeine Netzwerkarchitektur simuliert, die nicht über spezialisierte Verschaltungsmuster spezifische Eigenschaften rezeptiver Felder nachbildet. So konnte hier ein generisches Modell der Interaktion von top-down und bottom-up Verarbeitung untersucht werden.

Grossberg untersuchte in mehreren Studien ein als „Adaptive Resonance Theory“ (ART) bezeichnetes Schema der bidirektionalen Interaktion zwischen Arealen auf unterschiedlichen hierarchischen Ebenen (Carpenter und Grossberg, 1987; Grossberg, 1980; Grossberg, 2000). Im Unterschied zu dem hier vorgestellten Modell fo-

kussieren sich diese Studien insbesondere auf die Frage, wie die Interaktion zwischen verschiedenen Ebenen einer kortikalen Hierarchie von Arealen genutzt werden kann, um über das Lernen der Eigenschaften rezeptiver Felder eine effiziente Repräsentation des Stimulusraums zu erreichen. So führt ein ausgefeilter Muster-Vergleichs-Algorithmus in den von Grossberg beschriebenen Modellen zu stabiler und effizienter Klassifizierung der präsentierten Stimuli. Über top-down Verbindungen wird hierbei auf einem niedrigeren hierarchischen Niveau ein Fehlersignal generiert, welches anzeigt, ob die Repräsentation eines neuen Musters gelernt werden soll.

Ullman untersucht ein Modell der bidirektionalen Verarbeitung sensorischer Information, in dem in getrennten bottom-up und top-down Pfaden parallel unterschiedliche Variationen und Interpretationen eines sensorischen Stimulus bzw. eines internen Modells durchgespielt und auf ihre Kongruenz getestet werden (Ullman, 1995). Diese als „counter streams structure“ bezeichnete Architektur führt zu einer flexiblen und schnellen Verarbeitung sensorischer Information, wobei ähnlich wie in dem hier vorgestellten Modell top-down Signale einer höheren Ebene die Verarbeitung auch in tieferen hierarchischen Arealen beeinflussen können. Im Gegensatz zu dem hier vorgestellten Modell erfolgt der bottom-up und top-down gerichtete Informationsfluß hierbei in strukturell streng separierten Pfaden, die als Zellpopulationen in unterschiedlichen kortikalen Laminae identifiziert werden. Die Interaktion zwischen diesen beiden Pfaden erfolgt durch eine zeitlich begrenzte Faszilitierung von Aktivierungsmustern, so daß z.B. eine über top-down Prozesse vorgeschlagene Interpretation des Stimulusraums auf einem mittleren hierarchischen Niveau den Weg für den über diese Interpretation laufenden bottom-up gerichteten Informationsfluß bahnt.

Olshausen et al. untersuchen in einer theoretischen Studie ein umfangreiches hierarchisch aufgebautes Netzwerk, welches durch dynamisch sich verändernde Fenster visueller räumlicher Aufmerksamkeit positions- und größeninvariante Mustererkennung ermöglicht (Olshausen et al., 1993). Im Zentrum dieses Modells steht die Idee einer dynamischen Anpassung der Abbildungseigenschaften von bottom-up Projektionen zwischen hierarchisch aufeinanderfolgenden Arealen durch sogenannte Kontrolleinheiten welche den Fokus visueller Aufmerksamkeit kontrollieren. Hierbei werden durch diese Kontrolleinheiten die Abbildungseigenschaften für jeden bottom-up gerichteten Schritt über Hierarchieebenen so an die Position und Größe eines Objektes im visuellen Feld angepaßt, daß auf der höchsten hierarchischen Stufe einem

assoziativen Netzwerk unabhängig von Position und Größe des Objektes die gleiche Information zur Verfügung gestellt werden kann. Diese Netzwerkarchitektur stellt bezüglich der Weiterleitung von top-down Signalen ein dem hier vorgestellten Netzwerk komplementäres Modell dar. Während in dem Modell von Olshausen et al. top-down Signale als multiplikativer Filter auf den bottom-up gerichteten Informationsfluß wirken, werden in dem hier vorgestellten Modell bei der Addition weiterer hierarchischer Ebenen top-down Signale iterativ von einem hierarchischen Areal auf das nächst tiefere Areal weitergeleitet. Ein interessanter Aspekt im Vergleich beider Modelle ist die Gemeinsamkeit einer multiplikativen Interaktion von bottom-up und top-down gerichteten Signalen. Das hier vorgestellte Modell bietet mit der nichtlinearen somato-dendritischen Interaktion einen physiologisch plausiblen Mechanismus für die neuronale Implementation einer solchen Multiplikation an. Da das hier vorgestellte Modell keine Annahmen über von dem Netzwerk verarbeitete Stimulusdimension macht, bietet es im Gegensatz zu dem Modell von Olshausen et al. ein generisches Modell an, welches sich leicht auf verschiedene top-down Mechanismen wie etwa raum- oder eigenschaftsbasierte Aufmerksamkeit übertragen läßt.

Ein allen oben vorgestellten Studien gemeinsamer Aspekt ist die Untersuchung von Modellen auf einem hohen Niveau neuronaler Abstraktion. So besitzen die komputationalen Einheiten dieser Modelle entweder einen kontinuierlichen Output, der die mittlere Feuerrate einer Gruppe von Neuronen repräsentieren soll, oder die neuronale Dynamik wurde rein algorithmisch implementiert. Im Vergleich hierzu wird in dem vorgestellten Modell mit einer physiologisch deutlich detaillierteren Implementation gearbeitet. Durch die Verwendung eines plausibleren neuronalen Modells, welches auf Leitfähigkeiten und Aktionspotentialen als interneuronalen Signalen beruht, wird insbesondere die Untersuchung der Interaktion von top-down und bottom-up Prozessen im Zeitbereich ermöglicht. So sind z.B. Salvenentladungen von Neuronen, die zeitliche Dynamik des Netzwerks und die Synchronisation zwischen Neuronenpopulationen einer numerischen Analyse zugänglich. Zudem erhöht die Verwendung eines solchen realistischeren Modells die Vergleichbarkeit mit experimentellen Ergebnissen und ermöglicht das Aufstellen experimentell zugänglicher Vorhersagen und Hypothesen.

5.4 Experimentelle Vorhersagen

Ein wesentlicher Aspekt theoretischer Modelle und Simulationen in der neurowissenschaftlichen Forschung ist neben der Erarbeitung theoretischer Konzepte, die einen Interpretationsrahmen für experimentelle Befunde darstellen können, die Generierung experimentell überprüfbarer Hypothesen. Das hier vorgestellte Modell beschreibt die Interaktion von bottom-up und top-down Signalen auf der Ebene zellulärer Mechanismen. Hieraus ergeben sich zahlreiche interessante Vorhersagen und Hypothesen, die einer experimentellen Überprüfung zugänglich sind.

Die persistente oder temporäre Ausschaltung eines höheren kortikalen Areals etwa durch strukturelle Läsion oder temporäre Kühlung sollte durch einen Verlust verfügbarer top-down Signale zu einer Reduktion der Häufigkeit von Salvenentladungen in tieferen Arealen führen. Da sich der Einfluß von top-down Signalen auf die Aktivität tieferer Areale als eine Funktion der Eigenschaften rezeptiver Felder höherer Areale darstellt, sollte der Verlust von top-down Signalen zu einer Reduktion nicht klassischer Eigenschaften von rezeptiven Feldern tieferer Areale führen. Dieser Effekt sollte besonders ausgeprägt für solche externen Stimuli sein, die den Eigenschaften der rezeptiven Felder des ausgeschalteten höheren Areals entsprechen. Für solche Stimuli würde gemäß dem vorgestellten Modell mit der Ausschaltung eines höheren Areals, welches eine Spezifität für bestimmte Eigenschaften des Stimulus aufweist, die Möglichkeit zur kooperativen Verarbeitung des Stimulus reduziert werden. Durch eine selektive Aktivierung eines höheren Areals sollte sich auf der anderen Seite eine Beeinflussung der Aktivität eines niedrigeren Areals in entgegengesetztem Sinne demonstrieren lassen. Zwei oben diskutierte experimentelle Studien, welche den Effekt temporäre Inaktivierung höherer visueller Areale, auf die Aktivität in primären visuellen Arealen untersuchen demonstrieren mit diesem Vorhersagen übereinstimmende Befunde (Galuske et al., 2002; Hupe et al., 1998). Beide Studien demonstrieren gemäß der Vorhersage des vorgestellten Modells nicht nur eine Abnahme der stimulusinduzierten Aktivität in frühen Arealen sondern auch eine reduzierte Spezifität dieser Antworten für die in dem höheren inaktivierten Areal repräsentierte Stimulusdimension.

Eine Beeinflussung des beschriebenen Mechanismus der somato-dendritischen Interaktion sollte einen spezifischen Effekt auf top-down gerichtete kortikale Signale

aufweisen und im oben beschriebenen Sinne zu Veränderungen der Eigenschaften rezeptiver Felder führen. Elektrophysiologische Studien demonstrieren, daß das Zurücklaufen des somatischen Aktionspotentials in den apikalen Dendriten von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird. Zu diesen Faktoren zählen etwa der musakrinische Input und die somatische Rate an Aktionspotentialen (Buzsaki et al., 1996; Tsubokawa und Ross, 1997). Zudem wurde gezeigt, daß die Auslösung einer Salvenentladung durch zeitlich korrelierten Input am apikalen Dendriten und ein zurücklaufendes somatisches Aktionspotential hoch sensitiv gegenüber inhibitorischen Eingängen ist und durch diese unterdrückt werden kann (Larkum et al., 1999). Diese Befunde legen somit den Schluß nahe, daß sich über eine Beeinflussung modulatorischer Systeme oder inhibitorischer Aktivität ein geeigneter Angriffspunkt zur Einflußnahme auf den hier implementierten Mechanismus nichtlinearer somato-dendritischer Interaktion bietet. Entlang der oben skizzierten Vorhersagen lassen sich somit Experimente entwerfen, die zwar technisch anspruchsvoll sind, jedoch im Rahmen der gegenwärtigen methodologischen Möglichkeiten liegen.

5.5 Fazit

Wahrnehmung ist ein aktiver Prozeß. Interne Zustände eines kognitiven Systems wie Aufmerksamkeit haben einen starken Einfluß auf die Verarbeitung sensorischer Information. Dieses psychophysische Faktum wird durch anatomische Befunde komplementiert, wonach die große Mehrzahl interarealer Projektionen reziprok angelegt ist und die synaptischen Eingänge von bottom-up und top-down gerichteten Projektionen in der gleichen Größenordnung vorliegen. Während unser Verständnis einer reinen bottom-up Verarbeitung sensorischer Informationen in dem Paradigma einer seriellen Informationsverarbeitung große Fortschritte gemacht hat, sind die neuronalen Mechanismen top-down gerichteter Prozesse und deren Integration der bottom-up Verarbeitung sensorischer Informationen weitgehend ungeklärt.

Das hier vorgestellte Modell zeigt, wie die funktionellen Eigenschaften einer kürzlich demonstrierten nichtlinearen somato-dendritischen Interaktion eine wichtige Rolle bei der kortikalen Integration von bottom-up und top-down gerichteter Verarbeitung sensorischer Information spielen können. In jüngster Zeit hat sich unser Verständnis der komputationalen Eigenschaften kortikaler Neurone stark gewandelt und erweitert. Wesentlichen methodologischen Fortschritten ist es insbesondere zu verdanken, daß

wir heute wissen, daß die komplexe Morphologie und die membranphysiologischen Eigenschaften von Dendriten eine bedeutsame Rolle für die integrative Funktion kortikaler Neurone spielen. So wurde gezeigt, daß somatisch ausgelöste Aktionspotentiale in den apikalen Dendriten zurücklaufen wo bei gleichzeitigem synaptischen Input ein langsames dendritisches Aktionspotential ausgelöst werden kann, welches wiederum eine somatische Salvenentladung des Neurons bewirkt. In dem hier untersuchten Netzwerk wurde ein solcher Mechanismus nichtlinearer somato-dendritischer Interaktion implementiert und die deutliche Asymmetrie der laminären Zielstrukturen von axonalen top-down und bottom-up Projektionen berücksichtigt.

Das simulierte Netzwerk zeigt, wie reziproke top-down Verbindungen zu einer kooperativen Verarbeitung sensorischer Information zwischen zwei Arealen auf unterschiedlichen hierarchischen Ebenen führen. Zusätzliche top-down Signale führen in dem Netzwerk zu Aufmerksamkeit ähnlichen Effekten. Die implementierte somato-dendritische Interaktion resultiert hierbei in einem Signal von Salvenentladungen, welches sich als äußerst robust gegenüber Rauschen darstellt. In Übereinstimmung mit jüngsten elektrophysiologischen Befunden zeigt sich eine charakteristische Modulation der tieffrequenten oszillatorischen Synchronisation neuronaler Aktivität durch top-down Signale.

Gemäß bekannter neurophysiologischer Daten kombiniert das vorgestellte Modell somit einen qualitativen Einfluß top-down gerichteter Signale auf die zeitliche Dynamik neuronaler Aktivität mit einem limitierten Effekt auf die mittleren Feuerraten kortikaler Neurone. Da das Modell hierbei neuronalen Mechanismen auf der zellulären Ebene sowie bekannten anatomischen Befunden Rechnung trägt, bietet es einen plausiblen theoretischen Rahmen für die Interpretation physiologischer Befunde und ermöglicht zahlreiche experimentell überprüfbare Vorhersagen.

TEIL B

6 Einleitung

Im vorangegangenen Abschnitt dieser Arbeit wurde an Hand numerischer Simulationen eines neuronalen Netzwerks der Einfluß von top-down Prozessen auf die neuronale Aktivität zweier reziprok verbundener Areale untersucht. Eine wichtige Rolle spielte hierbei die Analyse der zeitlichen Dynamik neuronaler Aktivität und der Synchronisation zwischen Neuronenpopulationen in unterschiedlichen Frequenzbereichen. Hier zeigte sich ein differentieller Effekt von top-down Signalen auf die oszillatorische Synchronisation neuronaler Aktivität in distinkten hoch- und tieffrequenten Frequenzbereichen.

Im Zentrum des folgenden Abschnitts dieser Arbeit steht die Untersuchung solcher oszillatorischen Synchronisation neuronaler Aktivität am wachen, sich frei verhaltenden Tier. Finden sich diese oszillatorischen Synchronisationsphänomene unter möglichst natürlichen Verhaltensbedingungen im Kortex wacher Tiere? Lassen sich entsprechende hoch- und tieffrequente Frequenzbänder an Hand objektiver und funktionaler Kriterien experimentell bestätigen?

6.1 Synchronisation als neuronaler Code

Eine große Anzahl klassischer neurophysiologischer Experimente, die wesentlich zu unserem heutigen Verständnis der funktionellen Organisation neuronaler Systeme beigetragen haben, untersuchte den Einfluß experimenteller Variablen wie sensorischer Reize, motorischen Verhaltens oder der Aufmerksamkeit des untersuchten kognitiven Systems auf die mittlere Aktivität einzelner Neurone. Diese Experimente beruhen auf der Annahme, daß die mittlere Feuerrate von Neuronen einen für die Funktion des Kortex relevanten repräsentationalen Code darstellt. Grundlegende integrative Eigenschaften von Nervenzellen sowie der große Erfolg von Studien, in denen eine Korrelation zwischen Feuerrate und experimenteller Variable demonstriert werden konnte, bestätigt die hohe Plausibilität der Annahme von Feuerraten als einem neuronalen Code (deCharms und Zador, 2000).

Diesem Paradigma eines Ratencodes steht eine der im vergangenen Jahrzehnt wohl vieldiskutiertesten Hypothesen gegenüber oder zur Seite, wonach die zeitliche Syn-

chronisation von Aktionspotentialen mehrerer Neurone einen für die Funktion des Kortex relevanten neuronalen Code darstellt. Der Frage, ob die Synchronisation neuronaler Aktivität vom Gehirn generell als funktional relevanter Code genutzt wird, schließt sich direkt die Frage an, welche Information durch solch einen Synchronisationscode codiert wird. Gemäß einer klassischen Hypothese, welche mit dem Begriff der „synfire chain“ assoziiert wurde, könnte die Synchronisation von Neuronengruppen lediglich die Stabilität der Informationsweiterleitung über mehrere synaptische Stationen verbessern, ohne daß diese Synchronisation andere Informationen als etwa die mittlere Feuerrate einzelner Neurone repräsentiert (Abeles et al., 1993; Abeles, 1991; Prut et al., 1998; Seidemann et al., 1996; Singer, 1995). Nach einer anderen besonders kontrovers diskutierten Hypothese über die funktionale Bedeutung eines solchen Synchronisationscodes, könnte die Synchronisation neuronaler Aktivität einen relationalen Code darstellen, welcher globale Relationen repräsentationaler Inhalte abbildet (König und Engel, 1995; Singer, 1999; Singer und Gray, 1995; von der Malsburg, 1981). Gemäß dieser Hypothese würden etwa im visuellen System Neuronenpopulationen, die Teile eines sich im visuellen Feld befindlichen Objektes repräsentieren ihre Aktionspotentiale synchronisieren, wohingegen sich keine Synchronisation der neuronalen Aktivität zeigt, wenn die entsprechenden Repräsentationen keine Teile eines gemeinsamen Objektes darstellen.

Um die Hypothese eines Synchronisationscodes experimentell zu überprüfen, wurden in den vergangenen Jahren verstärkt experimentelle Techniken eingesetzt, welche die simultane Untersuchung der Aktivität mehrerer Neurone ermöglichen. Zu diesen Methoden gehört etwa die simultane extra- oder intrazelluläre Ableitung mehrerer einzelner Neurone oder die Ableitung von Signalen welche die summierte Aktivität von Neuronenpopulationen widerspiegeln. Zu diesen Summationssignalen gehört etwa die Multi-Unit-Aktivität (MUA), das lokale Feldpotential (LFP) das Elektroenzephalogramm (EEG) oder das Magnetenzephalogramm (MEG). Mittlerweile haben eine Vielzahl von Studien unter Verwendung solcher Methoden in unterschiedlichen Spezies, kortikalen Systemen und experimentellen Paradigmen die zeitlich präzise Synchronisation neuronaler Aktivität und deren Korrelation mit sensorischen Reizen, motorischem Verhalten oder auch relationalen Stimuluseigenschaften nachgewiesen (Castelo-Branco et al., 2000; deCharms und Merzenich, 1996; Eckhorn, 1994; Gray et al., 1989; Hatsopoulos et al., 2001; König und Engel, 1995; Murthy und Fetz,

1992; Riehle et al., 1997; Rodriguez et al., 1999; Singer, 1999). Ein eindrücklicher Befund, der sich vielfach in verschiedensten Paradigmen wiederfindet, ist, daß die Synchronisation neuronaler Aktivität im Zeitverlauf nicht zufällig verteilt ist, sondern oszillatorisch in einem hochfrequenten als Gamma-Band bezeichneten Frequenzbereich über 30 Hz auftritt.

Die Untersuchung der Funktion solcher hochfrequenter oszillatorischer Synchronisationen war im vergangenen Jahrzehnt Gegenstand einer großen Anzahl neurowissenschaftlicher Studien, und obwohl diese Studien mittlerweile eine Vielzahl experimenteller Evidenzen zur Unterstützung der Hypothese eines Synchronisationscodes zusammengetragen haben, stellt die Frage der funktionellen Relevanz solcher Synchronisationsphänomene bis heute eine der kontrovers diskutiertesten neurowissenschaftlichen Fragen dar (Shadlen und Movshon, 1999; Singer, 1999).

6.2 Probleme bisheriger Studien

Obwohl die Vielzahl der in jüngster Zeit durchgeführten Untersuchungen zum Auftreten hochfrequenter oszillatorischer Synchronisation neuronaler Aktivität unser Verständnis dieser Phänomene wesentlich vorangebracht hat, so offenbaren sich doch im genaueren Studium dieser Studien einige wichtige methodologische Charakteristika, welche die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Studien und ihre Übertragbarkeit auf wache sich verhaltende kognitive Systeme einschränken.

6.2.1 Inhomogenität verwendeter Bänder

In der Beschreibung solcher Synchronisationsphänomene greifen die meisten Studien auf die in der EEG-Nomenklatur gebräuchliche traditionelle Taxonomie von Frequenzbereichen zurück. Da diese oszillatorischen Phänomene typischerweise in einem Frequenzbereich über 30 Hz beobachtet werden, hat sich für diese Synchronisationen gemeinhin die zusammenfassende Beschreibung als „Gamma-Synchronisationen“ durchgesetzt. Bereits der Vergleich einiger Studien zeigt jedoch, welche methodologischen Probleme durch eine solche Nomenklatur verdeckt werden. So wird deutlich, daß verschiedene Autoren keinesfalls auf eine gemeinsame Definition eines Frequenzbands Bezug nehmen, sondern daß die entsprechenden Analysen vielmehr auf sehr unterschiedlichen Frequenzbereichen basieren.

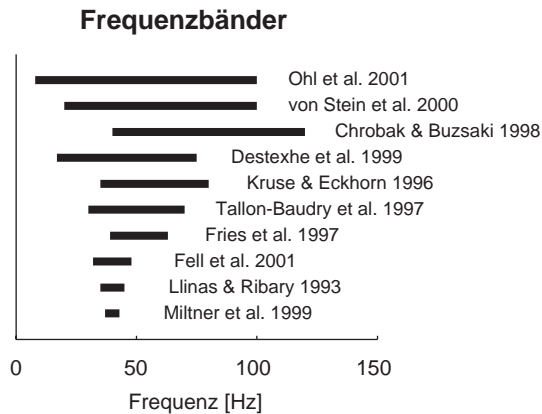


Abbildung 18 : Grafische Darstellung der in zehn exemplarisch ausgewählten Studien verwendeten hochfrequenten Frequenzbänder.

So findet sich z.B. für die Breite der untersuchten Frequenzbänder ein großes Spektrum von sehr schmalen bis hin zu sehr breiten Frequenzbändern: 37-43 Hz (Miltner et al., 1999), 35-45 Hz (Llinas und Ribary, 1993; Rodriguez et al., 1999), 32-48 Hz (Fell et al., 2001), 39-63 Hz (Fries et al., 1997), 30-70 Hz (Tallon-Baudry et al., 1997), 35-80 Hz (Brosch et al., 1997; Kruse und Eckhorn, 1996), 15-75 Hz (Destexhe et al., 1999), 40-120 Hz (Chrobak und Buzsaki, 1998), 20-100 Hz (von Stein et al., 2000), 8-100 Hz (Ohl et al., 2001). Die große Unterschiedlichkeit der in diesen zehn exemplarisch ausgewählten Studien verwendeten Frequenzbänder ist in Abbildung 18 dargestellt. Ebenso wie die Breite des untersuchten Frequenzbereichs zwischen verschiedenen Studien stark variiert, zeigt sich auch eine große Streuung der diese Bänder begrenzenden Start- und Stopfrequenzen. Interessanterweise stellt für viele Studien die Wahl des zu analysierenden Frequenzbandes nicht eine Konsequenz der Analyse der experimentellen Daten dar, sondern beruht vielmehr auf einer a priori Einschätzung, welches Frequenzband als interessant bewertet wird.

In der Konsequenz referiert der Begriff „Gamma-Synchronisation“ also nicht auf eine gemeinsame Definition, sondern vielmehr auf ein inhomogenes Spektrum an verwendeten Definitionen und Frequenzbereichen.

6.2.2 Maxima oder Bänder?

Ein weiterer methodologischer Aspekt, der die Vergleichbarkeit von Ergebnissen einschränkt, ist die Uneinheitlichkeit der Parametrisierung der untersuchten oszillatorischen Synchronisationsphänomene. So wird in machen Studien zwar ein bestimmtes

Frequenzband analysiert, für die Parametrisierung der Ergebnisse jedoch nur die Frequenzkomponente mit einem maximalen Effekt in Betracht gezogen (Brosch et al., 1997; Rodriguez et al., 1999). Andere Autoren wiederum parametrisieren die zu untersuchenden Synchronisationsphänomene durch Mittelung der Effekte über das gesamte zu analysierende Frequenzband (Fries et al., 1997; Kruse und Eckhorn, 1996; Miltner et al., 1999). Eine deskriptive Beschreibung der Frequenzverteilung der untersuchten Synchronisationsphänomene sucht man in den meisten Studien jedoch vergeblich.

Durch die hohe Variabilität der zu Grunde gelegten Frequenzbänder und die Unterschiede in der Parametrisierung von Synchronisationsphänomenen wird sowohl die qualitative als auch quantitative Vergleichbarkeit verschiedener Studien eingeschränkt.

6.2.3 Anästhesierte Versuchstiere

Ein Großteil der Studien, welche die hochfrequente Synchronisation neuronaler Aktivität untersuchen, wurde am Kortex anästhesierter Versuchstiere durchgeführt. Insbesondere das visuelle System anästhesierter Katzen gehört hierbei zu den am besten untersuchten und charakterisierten sensorischen Systemen. Solche experimentellen Paradigmen bieten den Vorteil gut kontrollierbarer und langfristig stationärer Versuchsbedingungen weisen jedoch auch entscheidende Nachteile auf.

So kommen während solcher Experimente inhalative oder intravenöse Anästhetika zum Einsatz, die potentiell die zu untersuchenden Synchronisationsphänomene beeinflussen und verfälschen. Darüber hinaus ist insbesondere durch EEG-Untersuchungen am Menschen bekannt, daß die Vigilanz einen großen Einfluß auf die zeitliche Struktur kortikaler Aktivität hat. Gilt das abschließende Interesse solcher Untersuchungen doch dem Verständnis der neuronalen Mechanismen und Funktion des wachen Kortex, so wird deutlich, daß der Transfer experimenteller Befunde am anästhesierten Kortex auf die Funktionsweise des wachen Systems mit Skepsis beurteilt werden muß.

6.2.4 Stimulationsparadigmen

Experimentelle Paradigmen, in denen am visuellen System wacher Versuchstiere gearbeitet wird, greifen typischerweise auf Fixationsparadigmen zurück. Das Ver-

suchstier muß den Blick möglichst konstant auf einen Fixationspunkt richten, während im peripheren Gesichtsfeld visuelle Stimuli präsentiert werden.

Obwohl durch solche Fixationsparadigmen eine gute Kontrolle der visuellen Stimulation gewährleistet werden kann, ist bekannt, daß auch unter solchen Fixationsbedingungen keine vollständige Ruhe der Okkulomotorik vorliegt, sondern vielmehr eine Vielzahl von sogenannten Mikrosakkaden nachgewiesen werden kann. Kürzlich wurde gezeigt, daß solche Mikrosakkaden einen starken Einfluß auf die zeitliche Struktur neuronaler Aktivität im primären visuellen Kortex haben (Martinez-Conde et al., 2000; Martinez-Conde et al., 2002). Über diesen direkten Einfluß des Paradigmas auf die neuronale Aktivität hinaus, stellen Fixationsparadigmen intuitiv keine dem natürlichen Verhaltenskontext eines Versuchstieres ähnlichen Bedingungen dar. Sollen kortikale Synchronisationsphänomene am wachen Tier unter möglichst natürlichen Bedingungen untersucht werden, so sollten Stimulationsparadigmen gewählt werden, die dem Verhaltensrepertoire des entsprechenden Versuchstieres besser angepaßt sind.

6.3 Fragestellung

Die im ersten Abschnitt dieser Arbeit untersuchten Synchronisationsphänomene und die beschriebenen Probleme bisheriger Studien zur oszillatorischen Synchronisation neuronaler Aktivität motivieren die beiden zentralen Fragestellungen der in diesem Abschnitt vorgestellten experimentellen Studie.

6.3.1 Fragestellung 1: Frequenzverteilung

Findet sich im Kortex wacher, sich verhaltender Versuchstiere unter möglichst natürlichen Versuchsbedingungen eine oszillatorische Synchronisation neuronaler Aktivität? Welche Frequenzverteilung zeigt diese Synchronisation?

6.3.2 Fragestellung 2: Funktionelles Band

Welches Frequenzband läßt sich durch Anwendung eines objektiven und funktionellen Kriteriums in der Analyse kortikaler Aktivität definieren ohne *a priori* ein Frequenzband vorauszusetzen?

7 Methoden

Zur Beantwortung der oben umrissenen Fragestellungen wurde die neuronale Aktivität im visuellen Kortex wacher sich verhaltender Katzen untersucht. Hierzu wurden vier Katzen (*Felis catus*) ausgewählt und in einem visuellen Stimulationsparadigma trainiert. Anschließend wurden bis zu 17 Mikroelektroden chronisch intrakortikal im primären visuellen Kortex (Area 18) der Versuchstiere implantiert. Über diese Elektroden wurde unter kontrollierter visueller Stimulation in dem zuvor trainierten Versuchsparadigma simultan die neuronale Aktivität an bis zu 17 kortikalen Positionen abgeleitet.

In der Analyse der abgeleiteten Daten wurde sowohl das LFP als Summationssignal, als auch die MUA als direktes Maß der Aktivität von Aktionspotentialen untersucht. Für die Analyse der Synchronisation neuronaler Aktivität wurden verschiedene spektrale Analyseverfahren wie die Berechnung von Power- oder Kohärenzspektren eingesetzt. An Hand eines objektiven Kriteriums, welches auf die Orientierungsspezifität neuronaler Antworten im primären visuellen Kortex rekurriert, konnten für kurz- und langreichweitige Synchronisationsphänomene funktionelle Frequenzbänder definiert werden.

7.1 Experimenteller Aufbau

Alle elektrophysiologischen Messungen wurden in dem in Abbildung 19 dargestellten experimentellen Aufbau durchgeführt. Die Versuchstiere wurden in einer für diese Experimente entworfenen und als faradayscher Käfig konstruierten Box platziert. Die Box hatte die Ausmaße 80 x 30 x 30 cm (Länge x Breite x Höhe) und war vollständig schwarz lackiert. Die Versuchstiere wurden in der Box nicht fixiert und konnten sich frei bewegen.

An der Stirnseite der Box befand sich ein transparenter elektromagnetischer Schirm. Hinter diesem bedeckte ein Computermonitor, auf dem die visuellen Stimuli präsentiert wurden, die gesamte Stirnseite der Box (Sony MultiScan 17sell, 105 Hz vertikale Bildwiederholrate).

Direkt vor dem Stimulusmonitor wurde im aufklappbaren Deckel der Box eine kleine CCD-Kamera (Conrad Elektronik, Hirschau, Deutschland) angebracht. Diese wurde

auf den Kopf des Versuchstieres ausgerichtet und mit einem Videomonitor verbunden. Zwischen der CCD-Kamera und der Katze wurde ein gekippter halbdurchlässiger Spiegel installiert. Durch diesen wurde das Bild des Kopfes des Versuchstieres mit der Reflektion des auf dem Monitor dargebotenen visuellen Stimulus überlagert. So konnte über die Dauer des Experimentes kontinuierlich das Verhalten des Versuchstieres, dessen Blickrichtung und der dargebotene Stimulus überwacht werden.

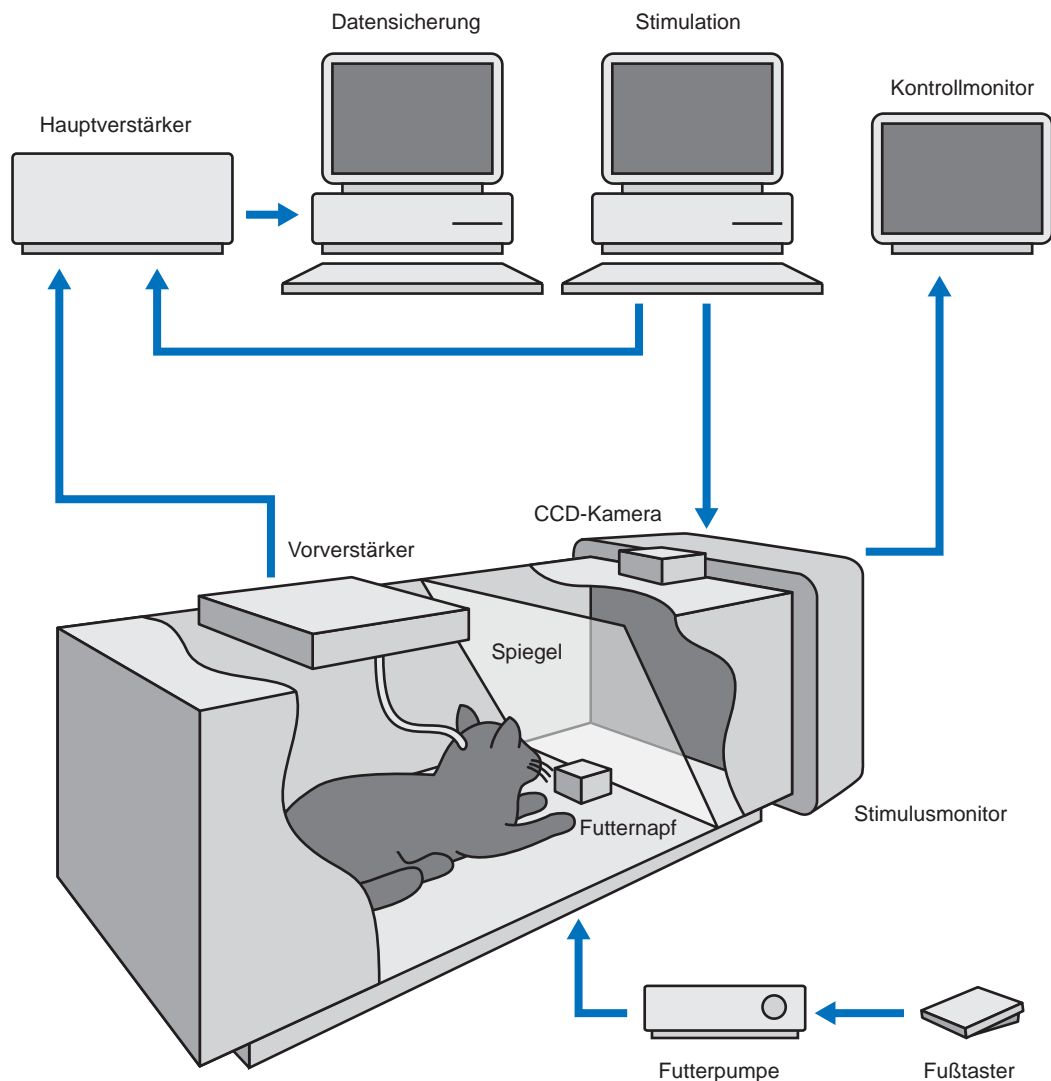


Abbildung 19 : Schematische Darstellung des verwendeten experimentellen Aufbaus zum Training und zur elektrophysiologischen Ableitung am visuellen Kortex wacher sich verhaltender Katzen.

Direkt vor dem halbdurchlässigen Spiegel befand sich ein kleiner Futternapf, der über eine Bohrung im Boden und ein Schlauchsystem mit einer pneumatischen Pumpe

außerhalb der Box verbunden war. Über diese Pumpe wurde zur Belohnung des Versuchstieres mittels eines Fußtasters eine definierte Menge verflüssigten Katzenfutters in den Futternapf gepumpt.

In den Deckel der Box wurde der Vorverstärker des Aufnahmesystems integriert. Der Vorverstärker wurde mit dem kortikalen Implantat des Versuchstieres über einen Mikrostecker am Ende eines hochflexiblen abgeschirmten Kabels verbunden. Die Versuchstiere wurden somit durch die Aufnahmeelektronik in ihrer Bewegungsfreiheit so wenig wie möglich eingeschränkt. Vom Vorverstärker wurden die analogen Meßsignale über ein weiteres abgeschirmtes Kabel zu dem Hauptverstärker und A/D-Wandler geleitet. Hierfür wurde ein integriertes Multikanal-System (SynAmps Amplifier, NeuroScan Laboratories, Sterling, VA, USA) verwendet, welches die simultane Aufnahme aller elektrophysiologischen Signale bei 20kHz Abtastrate ermöglichte. Zusätzlich wurde der Hauptverstärker über eine Schnittstellenkarte mit dem Stimulationscomputer verbunden, so daß gemeinsam mit den elektrophysiologischen Daten entsprechende Triggersignale über die Stimuli, den zeitlichen Ablauf des Experiments und Codes zur Klassifikation des Verhaltens der Versuchstiere aufgezeichnet werden konnten.

Bedient wurde der gesamte Versuchsaufbau über zwei Computer. Der Aufnahme-computer wurde über eine SCSI-Schnittstelle direkt mit dem Hauptverstärker verbunden und für die Speicherung der elektrophysiologischen Meßdaten und Triggersignale genutzt. Zudem konnten an diesem Computer in Echtzeit ständig alle aufgenommenen Signale beurteilt werden. Der zweite Computer steuerte die Präsentation der visuellen Stimuli und war direkt mit dem Stimulationsmonitor verbunden. Über diesen Computer wurde zudem interaktiv der Ablauf einer Aufnahmesitzung gesteuert. So wurde z.B. durch entsprechende Tastencodes das Verhalten der Katze klassifiziert, einzelne Versuchswiederholungen abgebrochen oder die nächste Versuchswiederholung gestartet.

Für die verschiedenen Trainingsphasen und die experimentelle Stimulation wurden in der objektorientierten Entwicklungsumgebung Metacard (Metacard Corporation, CO, USA) mehrere interaktiv bedienbare Stimulationsprogramme neu erstellt. Die verwendeten visuellen Stimuli wurden in der Entwicklungsumgebung Matlab (MathWorks Inc., MA, USA) berechnet.

7.2 Verhaltenstraining und visuelle Stimulation

Das Verhaltenstraining der Versuchstiere erfolgte in mehreren Phasen, die in ihrer Dauer und Durchführung jeweils auf den individuellen Charakter jeder einzelnen Katze abgestimmt wurden. Die vier verwendeten Katzen wurden durch intensive Beschäftigung mit den Tieren nach den Kriterien Aggressivität, Kooperationsbereitschaft und motorischer Aktivität ausgewählt.

Zunächst wurden die Tiere über etwa eine Woche täglich an die Laborumgebung und die Aufnahmebox gewöhnt. Die Tiere konnten sich unter Aufsicht frei im Labor bewegen und dieses erkunden. Gleichzeitig wurden sie in der Aufnahmebox gefüttert, zunächst mit konventionellem Futter später unter Einsatz der pneumatischen Futterpumpe und des verflüssigten Tierfutters. Sobald die Versuchstiere an die Futterpumpe und den Verschluß der Box während der Fütterung gewöhnt waren, begann das Training für die visuelle Stimulation.

Zunächst wurden einfache, saliente Stimuli wie z.B. ein kurz aufblitzender heller Kreis auf dem ansonsten einfarbig grauen Stimulusmonitor präsentiert. Richtete die Katze ihren Blick auf diese Stimuli, wurde sie mit einer Portion Futter belohnt. Bei Nichtbeachtung erfolgte keine Belohnung.

Im nächsten Schritt wurde das Versuchstier trainiert, einen sich bewegenden Zielstimulus auf dem Stimulusmonitor möglichst lange visuell zu verfolgen. Sobald die Katze den Monitor betrachtete, wurde als Zielstimulus ein kleiner weißer Kreis (Durchmesser: $1,1^\circ$) auf grauem Hintergrund präsentiert. Dieser Zielstimulus bewegte sich gleichförmig in einer zufälligen Richtung (Geschwindigkeit: $16.3 \pm 7.2^\circ/\text{s}$, \pm SD). Die Katzen verfolgten diesen Stimulus durch Blickrichtungsänderung und wurden nur dann belohnt, wenn sie den Zielstimulus solange verfolgten, bis dieser plötzlich seine Form in ein weißes Quadrat änderte. Verfolgten sie den Stimulus nicht bis zu dieser Änderung der Form, erfolgte keine Belohnung. Das Zeitintervall vom Erscheinen des Zielstimulus bis zum Umschalten der Form wurde nun stetig verlängert, bis die Versuchstiere mit großer Zuverlässigkeit länger als drei Sekunden den Zielstimulus verfolgten.

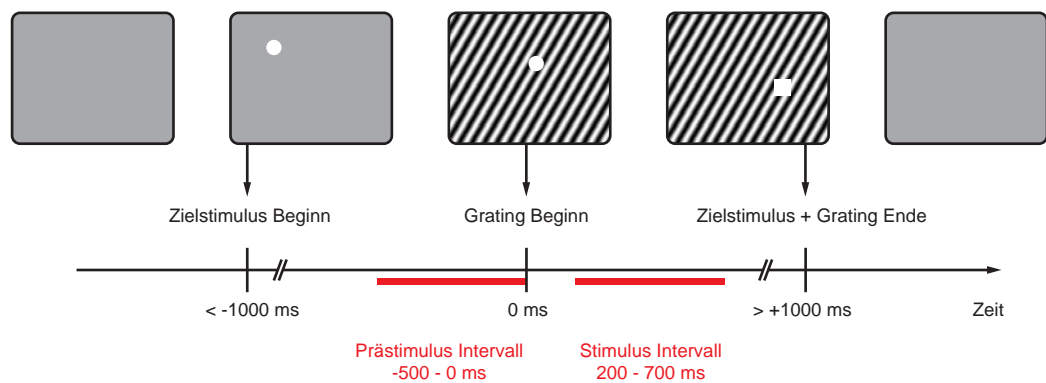


Abbildung 20 : Schematische Darstellung der zeitlichen Abfolge einer Versuchswiederholung. Über der Zeitachse sind entsprechende Bilder des Stimulusmonitors abgebildet. Die verwendeten Analysefenster für das Prästimulus- und Stimulusintervall sind an der Zeitachse rot markiert.

In der nächsten Phase des Trainings wurden die visuellen Stimuli, welche die zu untersuchende Aktivität im visuellen Kortex der Versuchstiere induzierten, in das Versuchsprotokoll eingeführt. Als Stimuli wurden sinusoidale Gratings zwölf unterschiedlicher Orientierungen verwendet (Raumfrequenz 0.44 cycles/°). Diese wurden als statischer Hintergrund nicht weniger als eine Sekunde nach Erscheinen des Zielstimulus hinter diesem eingeblendet und blieben bis zum Ende einer Versuchswiederholung unverändert präsentiert. Mit dem Ende einer Versuchswiederholung, welches durch das Umschalten des Zielstimulus definiert wurde, wurden diese Gratings wieder ausgeblendet und durch einen einförmig grauen Hintergrund gleicher mittlerer Luminanz ersetzt. Die Abfolge der verschiedenen Orientierungen der Stimuli erfolgte in pseudorandomisierter Abfolge um die Wiederholung gleicher Orientierungen in aufeinanderfolgenden Versuchswiederholungen zu vermeiden.

Der zeitliche Ablauf einer vollständigen Versuchswiederholung und entsprechende Bilder der visuellen Stimulation sind schematisch in Abbildung 20 dargestellt: Sobald das Versuchstier den Stimulusmonitor beachtet, wird der Zielstimulus mit einer zufälligen Bewegungsrichtung eingeblendet. Nach wenigstens einer Sekunde wird hinter dem von der Katze verfolgten Zielstimulus ein statisches Grating zufälliger Orientierung präsentiert. Nach wenigstens einer weiteren Sekunde markiert das Umschalten des Zielstimulus zu einem Quadrat das Ende der Versuchswiederholung und die Katze wird belohnt. Wird der Zielstimulus nicht bis zum Umschalten auf das Quadrat

vom Versuchstier verfolgt, so erfolgt keine Belohnung und die Versuchswiederholung wird abgebrochen. Durch entsprechende Trigger wurden solche fehlerhafte Versuchswiederholungen bei der weiteren Datenanalyse nicht berücksichtigt. In der Abbildung sind unter der Zeitachse die beiden für die Datenanalyse gewählten Zeitfenster markiert.

7.3 Das visuelle System der Katze

Etwa 30 % des Kortex der Katze und 60 % des Kortex von Primaten dient der Verarbeitung visueller Information (Felleman und Van Essen, 1991; Orban, 1984). Innerhalb dieses großen Anteils am gesamten Kortex finden sich zahlreiche als kortikale Areale bezeichnete distinkte Repräsentationen des Gesichtsfeldes mit unterschiedlichen funktionellen Charakteristika.

Die Verarbeitung visueller Information beginnt in der Retina mit der Übersetzung von Lichtimpulsen in elektrische Signale. Durch laterale Verschaltung der verschiedenen retinalen Zellpopulationen wird eine Kontrastverstärkung erreicht und der dynamische Arbeitsbereich stark erweitert, um eine differenzierte Signalverarbeitung unter stark unterschiedlichen Helligkeitsbedingungen zu ermöglichen. Die Axone der als Ganglienzellen bezeichneten Ausgangszellpopulation der Retina bilden den Nervus opticus, über welchen die visuelle Information in das Corpus geniculatum laterale als nächste Schaltstation weitergeleitet wird. Nach ihren unterschiedlichen Antworteigenschaften werden die Ganglienzellen in drei funktionelle Klassen X, Y und W eingeteilt. Ganglienzellen vom X-Typ reagieren auf visuelle Reize mit tonischen Antworten, besitzen eine hohe räumliche Auflösung und dienen vorwiegend der Formwahrnehmung. Ganglienzellen vom Y-Typ zeichnen sich dagegen durch phasische Antworten und eine schlechtere räumliche Auflösung aus. Diese Zellklasse dient vorwiegend der Bewegungs- und Kontrastwahrnehmung. Ganglienzellen vom W-Typ bevorzugen langsame Bewegung und zeigen sowohl phasische als auch tonische Antworten. Die Axone dieser verschiedenen Ganglienzellklassen projizieren in distinkte retinotop organisierte Schichten des Corpus geniculatum laterale. Durch laterale Interaktion erfolgt hier eine weitere Kontrastverstärkung und Polarisierung der rezeptiven Felder. Die Neurone des Corpus geniculatum laterale projizieren über die Radiatio optica in die im Okzipitallappen gelegenen kortikalen Areale 17, 18 und 19. Jedes dieser Areale beinhaltet eine vollständige retinotop Repräsentation des Gesichtsfel-

des. Die Projektionen des X- und Y-Systems in diese primären visuellen Areale sind unterschiedlich gewichtet. Während Area 17 primär synaptische Eingänge aus dem X-System erhält, terminieren in Area 18 vorwiegend Projektionen des Y-Systems. Da die drei Areale 17, 18 und 19 über direkte Eingänge vom Corpus geniculatum laterale verfügen, werden diese Areale des visuellen Systems der Katze als gemeinsamer Komplex primärer visueller Areale interpretiert (Felleman und Van Essen, 1991). Ähnlich den retinalen Zellen und Neuronen im Corpus geniculatum laterale besitzt jedes Neuron in den primären visuellen Arealen ein sogenanntes rezeptives Feld, welches dem Ausschnitt des visuellen Feldes entspricht, in welchem Stimuli eine Antwort des entsprechenden Neurons induzieren. Im Gegensatz zu den Zellen subkortikaler Strukturen zeigen die Antworteigenschaften der Neurone in den Arealen 17, 18 und 19 eine deutliche Spezifität für Eigenschaften wie Stimulusorientierungen, Bewegungsrichtungen und Bewegungsgeschwindigkeiten (Hubel und Wiesel, 1962). Die Verteilung der Spezifität kortikaler Neurone für solche Stimuluseigenschaften zeigt eine graduelle Änderung über die Kortexoberfläche, so daß sich für unterschiedliche Stimuluseigenschaften sogenannte kortikale Karten definieren lassen. Diese Karten werden von vertikalen Kolumnen gebildet, wobei Neurone einer Kolumne ähnliche Spezifitäten aufweisen. Ausgehend von den primären visuellen Arealen 17, 18 und 19 wird die visuelle Information in höhere Areale wie etwa Area 21 oder PMLS, die eine weitere funktionelle Spezialisierung aufweisen weitergeleitet.

Die hier vorgestellten elektrophysiologischen Untersuchungen wurden alle in dem oben beschriebenen Areal 18 durchgeführt. Dieses primäre visuelle Areal der Katze gehört zu den am besten charakterisierten kortikalen sensorischen Systemen (Hubel und Wiesel, 1962; Hubel und Wiesel, 1965; Kandel und Schwartz, 2000). Die Antworten der Neurone dieses Areals zeigen neben einer Spezialisierung auf verschiedene andere Stimuluseigenschaften eine deutliche Spezifität für die Orientierung bewegter Konturen. Diese funktionelle Spezialisierung wurde für die Entwicklung eines objektiven Kriteriums, welches die Ableitung eines optimalen Frequenzbandes neuronaler Synchronisation ermöglichte, eingesetzt.

7.4 Elektrodenimplantation

Nach Abschluß des Verhaltenstrainings wurde die chronische Implantation der Mikroelektroden vorgenommen. Die Elektroden wurden einzeln aus Teflon-isolierten

Platin-Iridium Drähten mit 50 µm Durchmesser angefertigt. Die Impedanz der Elektroden wurde durch definiertes Abglühen und Ätzung auf eine Impedanz von etwa 300 kΩ bei 1 kHz justiert. Jeweils vier oder fünf solcher Elektroden wurden durch einen Teflonring zu einem Elektrodenbündel zusammengefaßt und verklebt. Die Längen der einzelnen Elektroden wurden hierbei so abgestuft, daß die Elektrodenspitzen nach der Implantation gleichverteilt in supragranulären, granulären und tiefen kortikalen Schichten plaziert wurden. Die Elektroden und zwei zusätzliche Silberdrähte mit Silberkugeln, die als Referenzelektroden dienten, wurden abschließend mit einem Mikrostecker verlötet, über welchen die Verbindung zum Aufnahmesystem hergestellt wurde.

Die Implantation der Elektroden erfolgte unter Gebrauch eines Operationsmikroskops unter sterilen Bedingungen. Die Anästhesie der Katzen wurde mit Ketaminhydrochlorid (15 mg/kg, i.m, Narketan, Chassot, Bern, Schweiz) und Xylazinhydrochlorid (1,1 mg/kg, i.m., Bayer, Leverkusen, Deutschland) eingeleitet. Danach erfolgten die intratracheale Intubation der Tiere und die Anlage eines intravenösen Zugangs. Die Anästhesie wurde als Inhalationsanästhesie fortgesetzt (70 % N₂O, 30 % O₂, 0,5–1,5 % Isofluran). Arterielle Sauerstoffsättigung, Endexpiratorischer CO₂, Körpertemperatur, Elektrokardiogramm und arterieller Blutdruck wurden kontinuierlich überwacht und im entsprechenden physiologischen Parameterbereich gehalten. Es erfolgte die kontinuierliche Infusion einer physiologischen Vollelektrolytlösung („Ringer-Laktat-Lösung“, 40 ml/h).

Die Katzen wurden in einem stereotaktischen Rahmen (Narishige Instruments, Japan/USA) in sternaler Lage fixiert. Es erfolgte die mediane Inzision der Kopfschwarte und vollständige Freipräparation des Kraniaums sowie Entfernung des Periosts. Die beabsichtigte Position der Kraniotomie wurde an Hand des stereotaktischen Rahmens und eines stereotaktischen Atlas auf dem Knochen markiert (Area 18, linke Hemisphäre, AP -3 mm, L 2 mm). Sechs bis acht Titan-Knochenschrauben wurden in der Umgebung dieser Markierung über Vorbohrungen in den Schädelknochen eingebracht. Anschließend erfolgte die Kraniotomie (ca. 2 x 7 mm in annähernd paramedianer Ausrichtung) und Darstellung der Dura mater. Diese wurde mit einem feinen Präparationshaken angehoben und im gesamten Bereich der Kraniotomie exzidiert. Über einen am stereotaktischen Rahmen befestigten Mikromanipulator und einen speziell angefertigten Elektrodenhalter wurden die Elektroden einzeln in den Kortex

eingbracht und der entsprechende Teflonring jeweils auf der Kortexoberfläche mit Histoacryl fixiert. Insgesamt wurden so bis zu 17 Elektroden (2 Katzen mit 16 Elektroden, 2 Katzen mit 17 Elektroden) nahe der Repräsentation des vertikalen Meridians des unteren Hemifeldes im Areal 18 der linken Hemisphäre implantiert. Zusätzlich wurden zwei Silberkugeln über gesonderte Bohrungen als Referenz- und Erdungselektrode in epiduraler Lage platziert.

Nach erfolgter Implantation der Elektroden wurde der Mikrostecker über einen zweiten Manipulator frei über der Kraniotomie platziert. Die Kraniotomie wurde mit Silikonöl aufgefüllt und der Mikrostecker mit den zuvor eingebrachten Knochenschrauben in schnell aushärtendem Acrylzement fixiert. Abschließend wurden die Inzisionsränder mit resorbierbarem Nahtmaterial in intrakutaner Nahttechnik dicht um das aufgebaute Implantat adaptiert. Die vollständige Operationszeit betrug in etwa 5 Stunden.

Die Implantation der Elektroden erfolgte unter antibiotischer Abschirmung. Die Antibiose wurde gemeinsam mit der postoperativen Analgesie bis zum Beginn der experimentellen Ableitungen fortgesetzt. 5 bis 7 Tage post operationem wurde nach Erholung der Versuchstiere mit den elektrophysiologischen Messungen gemäß des zuvor trainierten experimentellen Protokolls begonnen.

7.5 Datenanalyse

7.5.1 Lokales Feldpotential und Multi-Unit-Aktivität

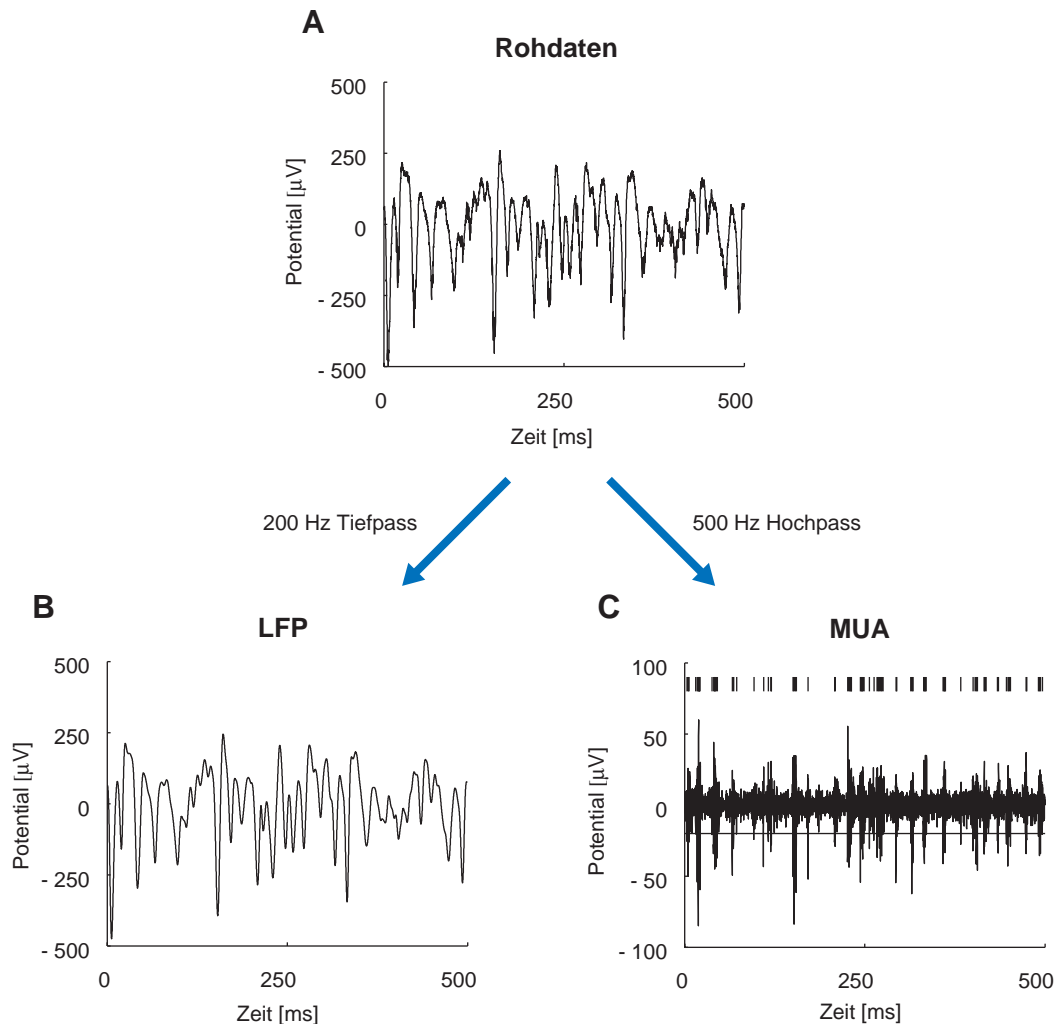


Abbildung 21 : Ableitung von LFP und MUA aus dem Rohsignal. A : Ausschnitt eines typischen Datenabschnitts des Rohsignals. B : Durch Tiefpaßfilterung bei 200 Hz wird aus dem Rohsignal das LFP abgeleitet. C : Die MUA wird durch Hochpaßfilterung bei 500 Hz und Anwendung eines Schwellenwertes abgeleitet. Über dem hochpaßgefilterten Rohsignal sind die durch Anwendung des Schwellenwertes abgeleiteten Zeitpunkte der Aktionspotentiale dargestellt. Der Schwellenwert ist als durchgezogene Linie markiert.

Alle von den implantierten Elektroden abgeleiteten Rohsignale wurden mit einer Abtastrate von 20 kHz digitalisiert und aufgezeichnet. Aus diesen Rohsignalen wurden an eine Versuchssitzung anschließend das lokale Feldpotential (LFP) und die Multi-Unit-Aktivität (MUA) abgeleitet. Die entsprechenden Schritte sind in Abbildung 20 dargestellt. Das LFP entspricht dem tieffrequenten Anteil des abgeleiteten Rohsi-

gnals und kann als ein dem EEG ähnliches intrakortikales Summationspotential interpretiert werden. Entsprechend wurde das LFP durch Tiefpaßfilterung (Schwellenfrequenz: 200 Hz) und Wiederabtastung bei 400 Hz abgeleitet. Die MUA stellt die Zeitpunkte von Aktionspotentialen einer kleinen Anzahl von Neuronen in der unmittelbaren Umgebung der Elektroden Spitze dar. Für die Ableitung der MUA wurde das Rohsignal hochpaßgefiltert (Schwellenfrequenz: 500 Hz). Die Zeitpunkte, an denen die Amplitude dieses hochpaßgefilterten Signals einen manuell platzierten Schwellenwert überschritt, wurden als Aktionspotentiale registriert. Die Zeitpunkte dieser Aktionspotentiale wurden mit einer zeitlichen Auflösung von einer Millisekunde gespeichert.

7.5.2 Analyseintervalle

Um die neuronale Aktivität während visueller Stimulation mit der Aktivität ohne Stimulation zu vergleichen und die durch die visuelle Stimulation induzierte Synchronisation neuronaler Aktivität von der Synchronisation ohne Stimulation zu dissoziieren, wurden für die Datenanalyse zwei unterschiedliche Zeitfenster definiert (siehe Abbildung 20). Das Prästimulusintervall reichte von 500 ms vor bis zum Erscheinen des Gratings. Das Stimulusintervall reichte von 200 ms bis 700 ms nach dem Erscheinen des Gratings. Die ersten 200 ms nach Erscheinen des Stimulus wurden nicht berücksichtigt, da die neuronale Aktivität in diesem Zeitbereich durch transiente Komponenten mit konstanter Phasenlage relativ zum Erscheinen des Stimulus dominiert wird. Diese Komponenten werden deutlich in den sliding-window Analysen dargestellt, welche für die Power- und Kohärenzspektren des LFP zusätzlich zu der Analyse der beschriebenen Zeitfenster durchgeführt wurden. Für diese sliding-window Analysen wurde iterativ ein 100 ms langes Hanning-Fenster mit 1 ms Schrittweite über die Daten geschoben.

7.5.3 Kurzreichweitige Synchronisation

Zur Untersuchung der kurzreichweitigen Synchronisation neuronaler Aktivität im Bereich weniger Hundert Mikrometer wurde das Powerspektrum des LFP berechnet. Ähnlich dem EEG stellt das LFP ein Summationspotential neuronaler Aktivität in der Nähe der Elektroden Spitze dar. Große Amplituden im LFP sind auf synchrone Aktivität in der direkten Umgebung der Elektrode zurückzuführen, da zeitlich unkorrelierte

Aktivität durch den Summationseffekt gegen das Nullpotential gemittelt wird. Das Powerspektrum des LFP stellt somit ein geeignetes Maß zur Beurteilung der Frequenzverteilung zeitlicher Synchronisation neuronaler Aktivität im Bereich weniger Hundert Mikrometer dar (Abeles, 1982; Engel et al., 1990). Die Powerspektren des LFP wurden gemäß dem Algorithmus nach Welch unter Verwendung von 100 ms Hanning-Fenstern berechnet (Press, 1997).

Für die relativen Antworten der kurzreichweitigen Synchronisation wurden die LFP-Powerspektren über alle Stimulusorientierungen gemittelt und die Spektren des Stimulusintervalls durch die Spektren des Prästimulusintervalls dividiert. Die Signifikanz der relativen Antworten wurde durch Vergleich der LFP-Power im Prästimulusintervall mit der LFP-Power im Stimulusintervall mit dem Wilcoxon-Test ($p = 0.01$) bei der Frequenz der maximalen relativen Antwort getestet.

7.5.4 Langreichweitige Synchronisation

Die langreichweitige Synchronisation neuronaler Aktivität wurde durch Berechnung der Kohärenz zwischen zwei simultan an verschiedenen Mikroelektroden gemessenen LFPs untersucht. Die Kohärenz zweier Signale x und y wurde als Funktion der Frequenz f gemäß (5) berechnet:

$$Coh_{xy}(f) = \frac{|P_{xy}(f)|^2}{P_{xx}(f) \times P_{yy}(f)} \quad (5)$$

$P_{xy}(f)$, $P_{xx}(f)$ und $P_{yy}(f)$ sind die Cross- bzw. Autospektren der Signale x und y . Diese Cross- und Autospektren wurden entsprechend den Powerspektren des LFP gemäß dem Algorithmus nach Welch berechnet. Die Kohärenz liegt zwischen 0 und 1 und beschreibt die Konstanz der Phasenlage zweier Signale als Funktion der Frequenz. Sind die Frequenzkomponenten zweier Signale perfekt phasenkonstant so beträgt die Kohärenz der Signale für die entsprechende Frequenz 1. Ist im umgekehrten Fall die Phasenlage vollständig unkorreliert so beträgt die Kohärenz 0. Für die relativen Antworten der langreichweitigen Synchronisation wurden die LFP-Kohärenzspektren über alle Stimulusorientierungen gemittelt und die Spektren des Prästimulusintervalls von denen des Stimulusintervalls subtrahiert. Die Signifikanz der relativen Antworten wurde durch Vergleich der LFP-Kohärenz im Prästimulusintervall

mit der LFP-Kohärenz im Stimulusintervall mit dem Wilcoxon-Test ($p = 0.01$) bei der Frequenz der maximalen relativen Antwort getestet.

Die vertikale Bildwiederholfrequenz des Stimulusmonitors bedingte einen technischen Artefakt der in den Spektren zu einem scharfen Peak bei 105 Hz führte. Dieses Artefakt stellte sich in der Größenordnung von etwa 2 % der totalen Power während des Prästimulusintervalls dar. Trotz dieses sehr kleinen Effekts, führte dieses Artefakt zu einer starken Beeinflussungen der abhängigen Parametrisierungen wie der Kohärenz, den relativen Antworten oder dem im folgenden vorgestellten Tuning Index. Daher wurde die durch dieses Artefakt beeinträchtigten Frequenzen durch Interpolierung der benachbarten Frequenzen von der Analyse ausgeschlossen.

7.5.5 Variabilität über Versuchsbedingungen

Um die Variabilität der relativen Antworten über verschiedene Versuchsbedingungen zu quantifizieren, wurden sowohl die über Wiederholungen gemittelten, als auch die einzelnen Antwortspektren mit einer Gauß-Funktion durch χ^2 Minimierung optimal angenähert. Zum Vergleich der Verteilung der Breite der Peaks in den Antworten einzelner Versuchswiederholungen mit der Breite des Peaks in der gemittelten Antworten wurde die Verteilung der Standardabweichungen der gefitteten Gauß-Funktionen gegen die entsprechende Standardabweichung der angenäherten Funktion der gemittelten Antwort getestet (Wilcoxon-Test, $p = 0.01$).

7.5.6 Harmonische Effekte

Zur Untersuchung möglicher harmonischer Effekte wurde die Phasenkopplung zwischen einzelnen Frequenzkomponenten innerhalb eines Signals analysiert. Hierzu wurde die Bikohärenz der Frequenzen f_1 und f_2 des Signals x gemäß (6) berechnet:

$$BiCoh_x(f_1, f_2) = \frac{|B_x(f_1, f_2)|^2}{P_x(f_1) \times P_x(f_2) \times P_x(f_1 + f_2)} \quad (6)$$

$P_x(f_1, f_2)$ und $P_x(f)$ sind die Bi- bzw. Powerspektren des Signals x . Die Bikohärenz reicht von 0 bis 1 und beschreibt die Konstanz der Phasenlage zweier Frequenzkomponenten eines Signals. Die Bi- und Powerspektren wurden wie oben beschrieben berechnet.

7.5.7 Tuning-Index

Um die Synchronisation neuronaler Aktivität an Hand eines objektiven und funktionalen Kriteriums zu parametrisieren, wurde ein sogenannter Tuning-Index entwickelt, der das Signal-Rausch-Verhältnis neuronaler Synchronisation in Bezug auf das Orientierungstuning beschreibt. Die Berechnung dieses Tuning-Index erfolgte gemäß (7).

$$tuningindex = \frac{|\sum_k^N r(\phi_k) e^{2i\phi_k}|}{\sum_k^N \text{var}(r(\phi_k))} \quad (7)$$

N ist die Anzahl der Stimulusorientierungen ϕ . $r(\phi)$ ist die Antwort eines Signals bei der Orientierung ϕ .

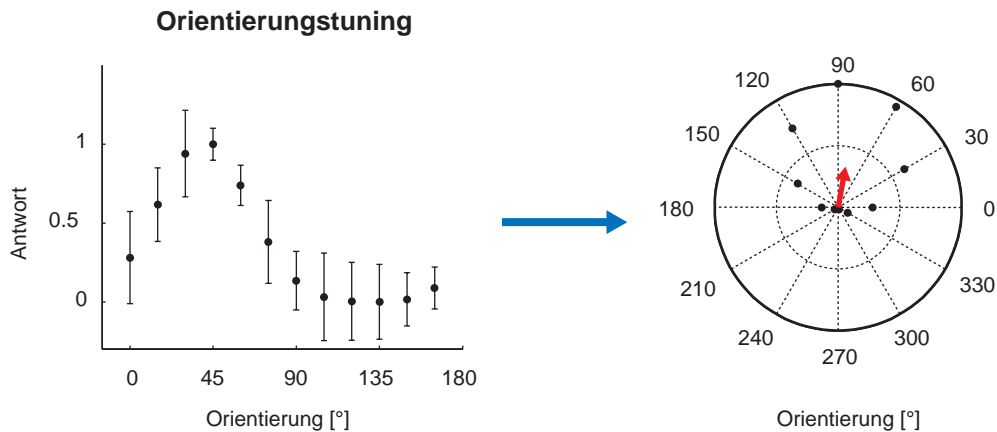


Abbildung 22 : Exemplarische Darstellung der Berechnung des Tuning-Index. A : Eine typische kortikale Antwort mit Orientierungstuning (+/- Varianz). B : Darstellung der kortikalen Antworten in Polarkoordinaten, nachdem alle Orientierungen mit 2 multipliziert wurden. Der gemittelte Antwortvektor ist in rot dargestellt.

Abbildung 22 veranschaulicht exemplarisch die Berechnung des Tuning-Index. Die Antworten werden zunächst in Vektorschreibweise dargestellt, wobei der Betrag des Vektors der Antwort des Signals und seine Orientierung der mit 2 multiplizierten Orientierung des entsprechenden Gratings entsprechen. Diese Vektoren werden gemittelt. Der Betrag des gemittelten Vektors ist somit eine Funktion des Orientierungstunings der Antworten. Bei gleichen Antworten auf alle Stimulusorientierungen ergibt sich ein Betrag von 0. Gleiche Antworten auf orthogonale Orientierungen werden

durch die Multiplikation der Orientierung mit 2 ebenfalls auf 0 gemittelt. Findet sich nur bei einer Orientierung eine Antwort ungleich 0 so entspricht der Betrag dieser Antwort. Der Tuning-Index wird schließlich als das Verhältnis des Betrags des gemittelten Antwortvektors zur mittleren Varianz aller Antworten berechnet. Dieser Tuning-Index wurde sowohl als Funktion der Frequenz, als auch als Funktion aller möglichen Frequenzbänder berechnet. Für Frequenzbänder wurden die Antworten aller Frequenzen f , für die $f_{start} < f < f_{stop}$ gilt, vor der Berechnung des Tuning-Index gemittelt.

Sucht man in diesen Funktionen des Tuning-Index nach dem globalen Maximum, erhält man die Frequenz oder das Frequenzband mit maximalem Signal-Rausch-Verhältnis in Bezug auf das Orientierungstuning des untersuchten Signals. Lokale Maxima des Tuning Index sowohl für einzelne Frequenzen als auch für Frequenzbänder spiegeln separate Frequenzbereiche mit Orientierungstuning des Signals wider, die nicht notwendig in dem optimalen Frequenzband enthalten sind oder mit diesem überlappen. Der Tuning-Index wurde sowohl für die LFP-Power als auch für die LFP-Kohärenz als Funktion der Frequenz und Funktion aller möglichen Frequenzbänder berechnet. Die Signifikanz des Orientierungstuning wurde durch Vergleich der Antwort auf die optimale Orientierung mit der Antwort auf die entsprechend orthogonale Orientierung getestet (Wilcoxon-Test, $p = 0.01$).

7.5.8 Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP

Die Synchronisation zwischen einzelnen Aktionspotentialen und dem LFP wurde durch Berechnung des spike-triggered-average (STA) und der spike-field-coherence (SFC) an unterschiedlichen Elektroden simultan abgeleiteter LFP und MUA analysiert.

Der STA einer Zeitserie x von Aktionspotentialen und einem simultan aufgenommenen LFP y wird durch das Kreuzkorrelogramm von x und y definiert. Der STA entspricht somit dem mittleren LFP in y in der zeitlichen Umgebung eines Aktionspotentials in x . Das Powerspektrum des STA ist unabhängig von der Feuerrate in x . Änderungen der Power im LFP y jedoch gehen direkt in die Berechnung des STA ein, so daß auch ohne eine Änderung der Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP unterschiedliche STAs resultieren können. Normalisiert man das Powerspektrum des STA mit dem Powerspektrum des verwendeten LFP y so erhält man die SFC als Funktion der Frequenz f . Diese SFC ist durch die vorgenommene Normalisierung

sowohl von der Feuerrate, als auch von der Power des LFPs unabhängig. Die SFC liegt zwischen 0 und 1 und beschreibt als Funktion der Frequenz f den Anteil der Aktionspotentiale in x mit konstanter Phasenlage zur Frequenzkomponente f des LFPs in y .

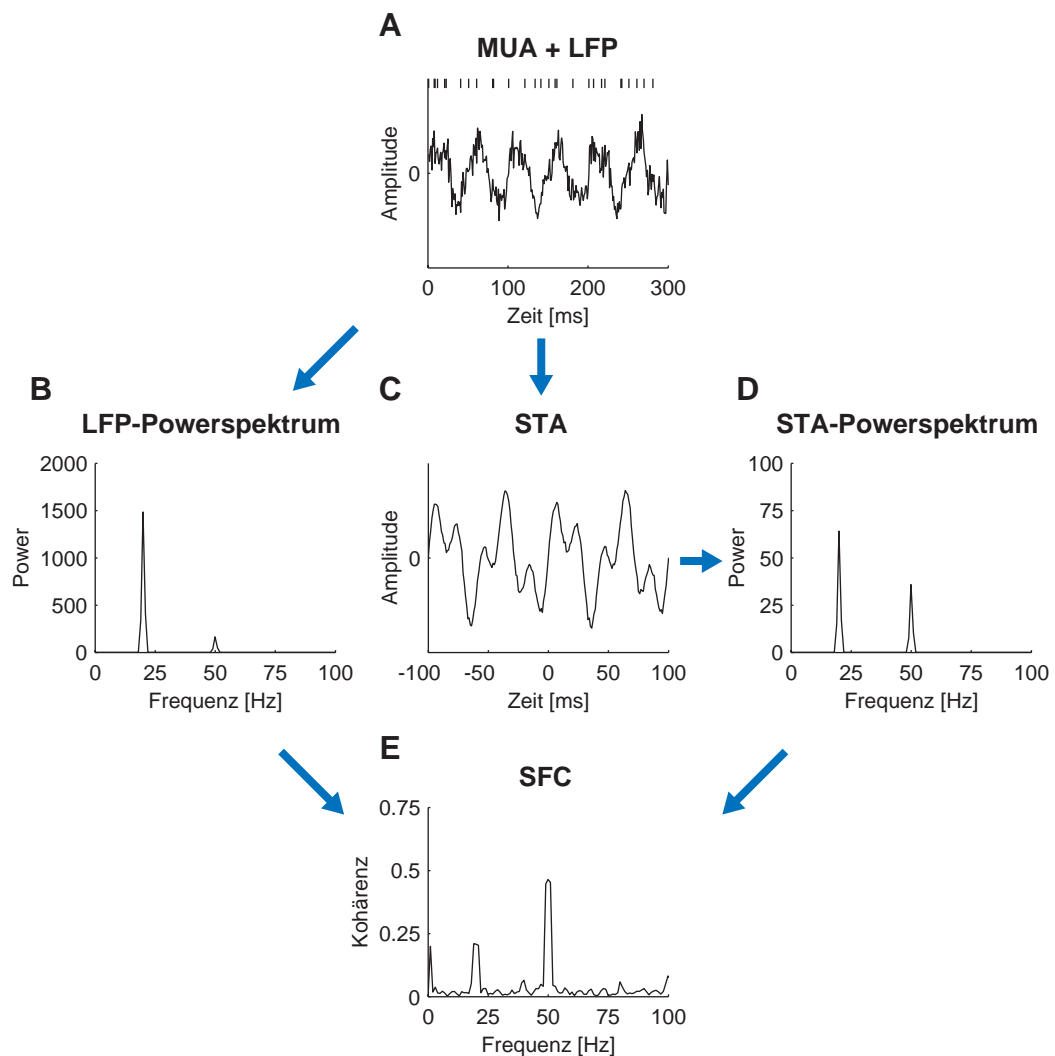


Abbildung 23 : Exemplarische Berechnung von STA und SFC an Hand von Testdaten. A : Ausschnitt der artifizell generierten Testdaten von MUA und LFP. **B :** Powerspektrum des LFP. **C :** Das Kreuzkorrelogramm von LFP und MUA ergibt den STA. **D :** Powerspektrum des STA. **E :** Durch Normalisierung des Powerspektrum des STA mit dem Powerspektrum des LFP ergibt sich die SFC, welche anschaulich die Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP im Frequenzbereich darstellt.

Die Berechnung der SFC wird in Abbildung 23 exemplarisch an artifiziellen Testdaten veranschaulicht. Das LFP von 10 Sekunden Länge wurde als Summe einer Sinusschwingung von 20 Hz, einer Sinusschwingung von 50 Hz und von normalverteiltem weißem Rauschen konstruiert. Die Amplitude der Schwingung von 50 Hz betrug ein Drittel der Amplitude der Schwingung von 20 Hz. Die entsprechend 10 Sekunden langen Testdaten der MUA wurden so konstruiert, daß 20 % der Aktionspotentiale zur 20 Hz-Schwingung des LFP phasengekoppelt waren. 50 % der Aktionspotentiale waren zur 50 Hz-Schwingung des LFP phasengekoppelt. Die restlichen 50 % der Aktionspotentiale wiesen keine zeitliche Korrelation zu dem LFP auf. Der STA verdeutlicht die Phasenkoppelung der MUA und des LFP. Obwohl der größte Anteil an Aktionspotentialen zur 50 Hz-Komponente des LFP phasengekoppelt ist, wird der STA und das Powerspektrum des STA wegen der größeren Amplitude der 20 Hz-Komponente im LFP, von dieser 20 Hz Komponente dominiert. Da die SFC jedoch mit dem Powerspektrum des LFP normalisiert ist, stellt sich hier der Anteil der phasengekoppelten Aktionspotentiale unabhängig vom LFP-Powerspektrum korrekt dar. Die SFC beträgt entsprechend 0,2 (20 %) und 0,5 (50 %) bei 20 Hz und 50 Hz.

Die Powerspektren von LFP und STA wurden wie oben beschrieben gemäß dem Algorithmus nach Welch berechnet. Relative Antworten der SFC wurden durch Subtraktion der SFC im Prästimulusintervall von der SFC im Stimulusintervall berechnet. Die SFCs wurden hierfür über alle Stimulusorientierungen gemittelt. Die Signifikanz der relativen Antworten wurde mit dem Wilcoxon-Test ($p = 0.01$) bei der Frequenz der maximalen relativen Antwort getestet.

7.5.9 Implementation

Sämtliche Datenanalysen wurden in der Entwicklungsumgebung Matlab für Linux (MathWorks Inc., MA, USA) neu implementiert. Hierfür wurde eine große Anzahl an Funktionen und Skriptdateien erstellt. Die Analysen wurden zum Teil verteilt in einem Linux-Cluster berechnet.

8 Ergebnisse

8.1 Kurzreichweitige Synchronisation

Die kurzreichweitige Synchronisation neuronaler Aktivität wurde an Hand des Powerspektrums des LFP analysiert. Insgesamt wurden die Daten von 66 verschiedenen kortikalen Aufnahmeorten ausgewertet (2 Katzen mit 16 Elektroden, 2 Katzen mit 17 Elektroden). Große Amplituden im LFP sind auf synchrone Aktivität in der direkten Umgebung der Elektrode zurückzuführen, da zeitlich unkorrelierte Aktivität durch den Summationseffekt gegen das Nullpotential gemittelt wird. Das Powerspektrum des LFP stellt somit die Frequenzverteilung zeitlicher Synchronisation neuronaler Aktivität im Bereich von wenigen Hundert Mikrometer in der Umgebung der Elektrode dar (Abeles, 1982; Engel et al., 1990).

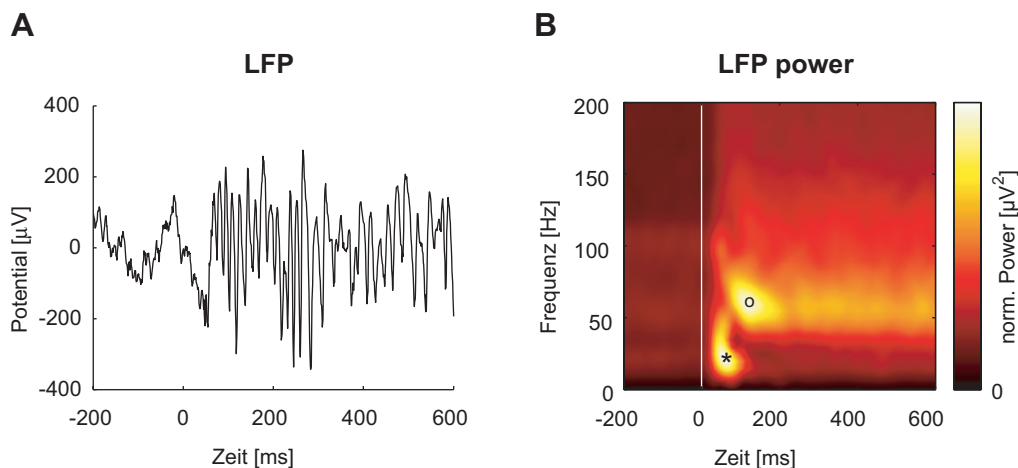


Abbildung 24 : Visuell induzierte kurzreichweitige Synchronisation. A : Ein typisches Beispiel eines während einer Versuchswiederholung abgeleiteten LFP. Die Präsentation des Gratings erfolgte bei 0 ms. **B :** Sliding-window Analyse des LFP. Die entsprechenden Zeit-Frequenz-Spektren wurden nach der sliding-window Analyse über Versuchsbedingungen gemittelt. Zwei distinkte Komponenten kurzreichweitiger Synchronisation sind durch einen Stern bzw. Kreis markiert. Für eine bessere Darstellung der Frequenzverteilung wurde das Zeit-Frequenz-Spektrum mit Frequenz^{-1} normalisiert.

Zunächst wird im Folgenden die Analyse der durch die visuelle Stimulation induzierten kurzreichweitigen Synchronisation dargestellt. Daran schließt sich eine Analyse der Variabilität der Frequenzverteilung der relativen Antworten über Versuchswiederholungen an. Über eine Analyse des Orientierungstunings kurzreichweitiger Syn-

chronisation wird an Hand eines objektiven und funktionellen Kriteriums ein optimales Frequenzband kurzreichweitiger Synchronisation abgeleitet.

8.1.1 Frequenzverteilung kurzreichweitiger Synchronisation

An den meisten Aufnahmeorten führte die visuelle Stimulation zu einer charakteristischen Zunahme der kurzreichweitigen Synchronisation. Diese Antwort ist so prominent, daß sie bereits in den nicht über Versuchsbedingungen gemittelten Daten deutlich zu beobachten ist. Abbildung 24A zeigt das an einer Elektrode gemessene LFP während einer Versuchsbedingung. Der visuelle Stimulus führt zu einer deutlichen oszillatorischen Synchronisation im Gamma-Frequenzbereich. Um den Zeitverlauf dieser Synchronisation darzustellen, wurde eine sliding-window Analyse der LFP-Power durchgeführt. Abbildung 24B stellt die LFP-Power als Funktion der Zeit und Frequenz gemittelt über Versuchsbedingung dar. Zwei distinkte Komponenten der visuell induzierten kurzreichweitigen Synchronisation sind deutlich abgrenzbar. Eine frühe relativ tieffrequente Komponente ohne tonischen Anteil im späteren Zeitverlauf (Abbildung 24B, Stern) und eine etwas spätere hochfrequente Komponente im Gamma-Frequenzbereich, die sowohl eine transiente als auch tonische Phase aufweist (Abbildung 24B, Kreis).

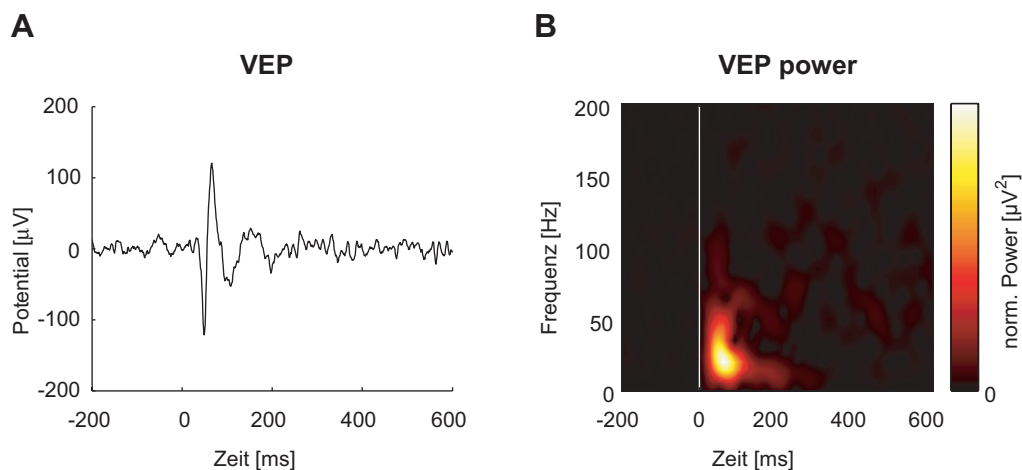


Abbildung 25 : Visuell evozierte kurzreichweitige Synchronisation. A : Ein typisches Beispiel eines VEP. Das abgeleitete LFP wurde über Versuchsbedingungen gemittelt. Die Präsentation des Gratings erfolgte bei 0 ms. B : Sliding-window Analyse des VEP. Für eine bessere Darstellung der Frequenzverteilung wurde das Zeit-Frequenz-Spektrum mit $Frequenz^{-1}$ normalisiert. (gleicher Datensatz wie in Abbildung 23)

Da die Mittelung der Zeit-Frequenz-Spektren über Versuchsbedingungen nach der sliding-window Analyse erfolgte, stellen sich in Abbildung 24B auch diejenigen Komponenten kurzreichweitiger Synchronisation dar, die phasengekoppelt zum Erscheinen des Stimulus sind. Man spricht hier auch von evozierter Synchronisation. Um diese Komponenten zu identifizieren, wurde das LFP vor der sliding-window Analyse im Zeitbereich über Versuchswiederholungen gemittelt. Das in Abbildung 25A dargestellte Ergebnis dieser Mittelung entspricht einem intrakortikal abgeleiteten visuell evozierten Potential (VEP). Abbildung 25B zeigt die sliding-window Analyse dieses VEP. Hier ist lediglich die frühe tieffrequente Komponente neuronaler Synchronisation zu beobachten, so daß die beiden in Abbildung 24B beschriebenen Komponenten eindeutig als zum Erscheinen des Stimulus phasengekoppelte und nicht phasengekoppelte Anteile kurzreichweitiger neuronaler Synchronisation identifiziert werden können.

Um die relative durch den visuellen Stimulus induzierte Synchronisation von der Synchronisation ohne Stimulation zu differenzieren, wurden zwei Zeitfenster definiert. Das Prästimulusintervall reichte von 500 ms vor bis zum Erscheinen des Gratings. Das Stimulusintervall reichte von 200 ms bis 700 ms nach dem Erscheinen des Gratings, um die frühen stimulusgekoppelten Komponenten (< 200 ms) unberücksichtigt zu lassen. In Abbildung 26A ist die Frequenzverteilung der LFP-Power für das Prästimulus- und das Stimulusintervall gegenübergestellt. Die relative Antwort kurzreichweitiger Synchronisation, berechnet als die LFP-Power im Stimulusintervall dividiert durch die LFP-Power im Prästimulusintervall, ist in Abbildung 26B dargestellt. Für das dargestellte Beispiel zeigte sich eine maximale relative Antwort der LFP-Power bei 58 Hz. Diese relative Antwort zeigt jedoch nicht ein scharfes globales Maximum, sondern ist vielmehr über einen breiten Frequenzbereich verteilt. Insbesondere zeigt sich eine breite Verteilung im hochfrequenten Bereich mit einem zweiten lokalen Maximum über 100 Hz.

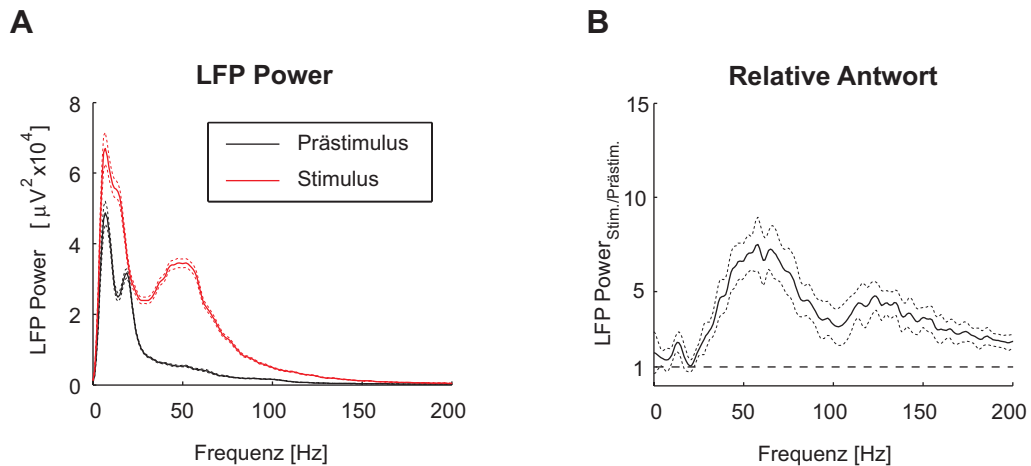


Abbildung 26 : Frequenzverteilung der visuell induzierten kurzreichweitigen Synchronisation eines typischen Aufnahmeorts. **A** : Powerspektren des LFP während des Prästimulusintervalls (schwarz) und des Stimulusintervalls (rot). (+/- SEM) **B** : Frequenzverteilung der relativen Antwort kurzreichweitiger Synchronisation, welche den Quotient der in A abgebildeten Spektren darstellt. (+/- SEM).

Alle Aufnahmeorte mit einer signifikanten relativen Antwort ($p < 0.01$, $n = 55$, total = 66, 83 %) zeigten eine sehr ähnliche Frequenzverteilung, wie das in den Abbildungen 24 bis 26 dargestellte Beispiel. Daher wurden alle signifikanten relativen Antworten zu der in Abbildung 27 dargestellten mittleren relativen Antwort der LFP-Power gemittelt. Diese zeigt die Charakteristika des oben dargestellten Beispiels. Auf ein kleines lokales Maximum bei 13 Hz folgen ein steiler Anstieg zu dem globalen Maximum bei etwa 45 Hz und ein flacher Abfall zu hohen Frequenzen über 100 Hz.

Der Median der Frequenzen der maximalen relativen Antwort fand sich bei 44 Hz (29/50 Hz, 25/75 % Percentile, $n = 55$). Der Median der relativen Antwort der LFP-Power bei dieser Frequenz betrug 2,1 was einem Anstieg von etwa 100 % entspricht (1,7/3,0 Hz, 25/75 % Percentile, $n = 55$). Eine signifikante relative Antwort bei 13 Hz zeigte sich lediglich bei 35 % der untersuchten Aufnahmeorte ($p < 0.01$, $n = 23$, total = 66, 35 %).

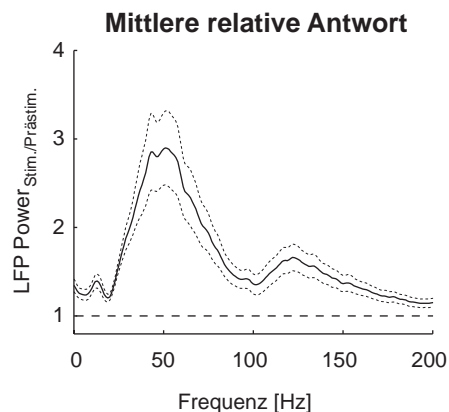


Abbildung 27 : Die über alle Aufnahmeorte mit einer signifikanten relativen Antwort ($n = 55$) gemittelte relative Antwort der kurzreichweitigen Synchronisation.

8.1.2 Mögliche harmonische Effekte

Da der langsame Abfall der relativen Antworten der LFP-Power sich nicht monoton darstellt, sondern ein lokales Maximum im Bereich von 120 Hz aufweist, wurde die Möglichkeit eines harmonischen Effekts untersucht. Hierzu wurde die Phasenkopplung der 120 Hz Komponente des LFP zu anderen Frequenzkomponenten durch Berechnung der Bikohärenz analysiert.

Eine signifikante Phasenkoppelung der 120 Hz Komponente zu tieffrequenteren Frequenz-Komponenten zeigte sich in etwa einem Drittel der untersuchten Aufnahmeorte ($p < 0.01$, $n = 21$, total = 66, 32 %). Der Median der Frequenz zu der eine maximale Phasenkopplung gefunden wurde betrug 56 Hz. Die absoluten Werte der Bikohärenz bei dieser Frequenz waren allerdings sehr gering (Median = 0,08; 0,03/0,1; 25/75 % Percentile, $n = 21$). Obwohl ein harmonischer Effekt also nicht ausgeschlossen werden kann, sprechen sowohl das seltene Auftreten einer signifikanten Phasenkopplung, als auch die sehr kleinen absoluten Werte der Bikohärenz deutlich gegen einen harmonischen Effekt als Ursache der bimodalen Verteilung der relativen Antworten im hochfrequenten Bereich.

8.1.3 Variabilität über Versuchswiederholungen

Die überraschend breite Frequenzverteilung der durch die visuelle Stimulation induzierten kurzreichweitigen Synchronisation legt die Frage nahe, ob diese Verteilung

durch die Überlagerung schmalbandigerer relativer Antworten in einzelnen Versuchsbedingungen bedingt ist. Diese könnten durch die Mittelung über Versuchsbedingungen zu der beobachteten breiten Verteilung führen. Um diese Möglichkeit zu untersuchen, wurden die relativen Antworten der LFP-Power für einzelne Versuchsbedingungen analysiert.

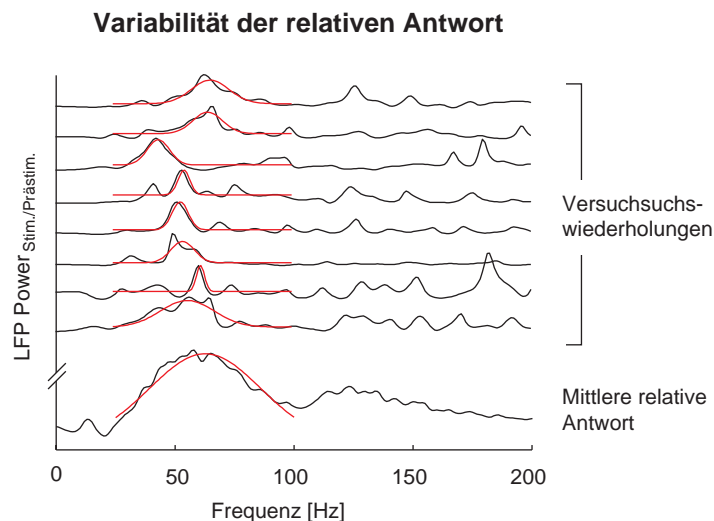


Abbildung 28 : Variabilität der relativen Antworten kurzreichweitiger Synchronisation über Versuchswiederholungen. Im oberen Bereich der Abbildung sind 8 zufällig ausgewählte relative Antworten einzelner Versuchswiederholungen mit den entsprechenden optimalen Annäherungen einer Gauß-Funktion (rot) dargestellt. Darunter ist die über Versuchswiederholungen gemittelte relative Antwort mit der entsprechenden optimalen Annäherung einer Gauß-Funktion abgebildet.

In Abbildung 28 sind für den oben bereits beispielhaft vorgestellten Aufnahmeort sowohl die über Versuchsbedingungen gemittelte relative Antwort, als auch die relativen Antworten 8 zufällig ausgewählter Versuchsbedingungen dargestellt. Um diese relativen Antworten zu parametrisieren wurden diese mit einer Gauß-Funktion im Bereich von 25 Hz bis 100 Hz durch χ^2 Minimierung optimal angenähert. Die entsprechenden angenäherten Funktionen sind in mit den relativen Antworten in rot dargestellt.

Die Verteilung der Peak-Frequenzen und -Breiten der Gauß-Funktionen einzelner Versuchswiederholungen konnte nun mit den Parametern der Gauß-Funktion der gemittelten relativen Antwort verglichen werden. Die entsprechenden Verteilungen sind für das oben vorgestellte Beispiel in Abbildung 29 dargestellt. Während die

Peak-Frequenzen einzelner Versuchsbedingungen um die Peak-Frequenz der gemittelten relativen Antwort verteilt sind (Abbildung 29A), findet sich eine signifikant kleinere Breite der Peaks einzelner Versuchsbedingungen im Vergleich zur Breite der gemittelten relativen Antwort (Abbildung 29B, $p < 0.01$). Derselbe Befund ergab sich für alle Aufnahmeorte mit einer signifikanten relativen Antwort der LFP-Power ($p < 0.01$, $n = 55$, total = 55, 100 %).

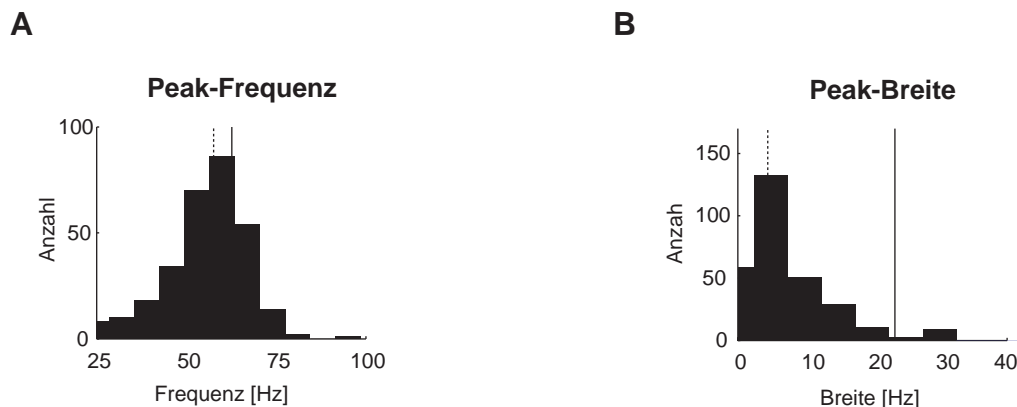


Abbildung 29 : Verteilungen der Peak-Frequenzen und Peak-Breiten der parametrisierten relativen Antworten einzelner Versuchswiederholungen. **A :** Die Peak-Frequenzen einzelner Versuchswiederholungen (Median = gestrichelte Linie) sind um die Peak-Frequenz der gemittelten relativen Antwort verteilt (durchgezogene Linie). **B :** Die Breite der Peaks einzelner Versuchswiederholungen (Median = gestrichelte Linie) ist hingegen signifikant kleiner, als die Breite des Peaks der mittleren relativen Antwort (durchgezogene Linie). ($p < 0,01$)

Die Parametrisierung der relativen Antworten einzelner Versuchsbedingungen bestätigt also die oben beschriebene Annahme. Die Variabilität der Peak-Frequenz schmalbandigerer relativer Antworten über verschiedenen Versuchsbedingungen bedingt wenigstens teilweise die Breite der Frequenzverteilung der über Versuchsbedingungen gemittelten relativen Antwort der kurzreichweitigen Synchronisation.

8.1.4 Optimales Frequenzband kurzreichweitiger Synchronisation

Wie oben demonstriert induziert die visuelle Stimulation eine Zunahme der kurzreichweitigen Synchronisation neuronaler Aktivität in einem breiten Frequenzbereich. In welchem optimalen Frequenzband zeigt diese kurzreichweitige Synchronisation ein maximales Signal-Rausch-Verhältnis in Bezug auf den präsentierten Stimulus?

Da für die visuelle Stimulation Gratings unterschiedlicher Orientierung eingesetzt wurden und eine der charakteristischen Antworteigenschaften von Neuronen des primären visuellen Kortex deren Spezifität für die Orientierung von Kontrastgradienten darstellt, wurde ein Tuning-Index berechnet, der das Signal-Rausch-Verhältnis eines Signals in Bezug auf dessen Orientierungstuning beschreibt (siehe Methoden).

In Abbildung 30 ist der Tuning-Index der LFP-Power für einen repräsentativen Aufnahmeort sowohl für einzelne Frequenzen, als auch für alle möglichen Frequenzbänder dargestellt. Abbildung 30A zeigt für dieses Beispiel einen maximalen Tuning-Index bei 75 Hz. Für die Berechnung des Tuning-Index über alle möglichen Frequenzbänder (Abbildung 30B) wurde die LFP-Power der Frequenzen f mit $f_{start} < f < f_{stop}$ vor der Berechnung des Tuning-Index gemittelt. Entsprechend lässt sich die Funktion in Abbildung 30A als horizontal liegende Diagonale der Abbildung 30B interpretieren. Für das abgebildete Beispiel fand sich ein maximaler Tuning-Index für das Frequenzband mit $f_{start} = 64$ Hz und $f_{stop} = 103$ Hz (Raute in Abbildung 30B).

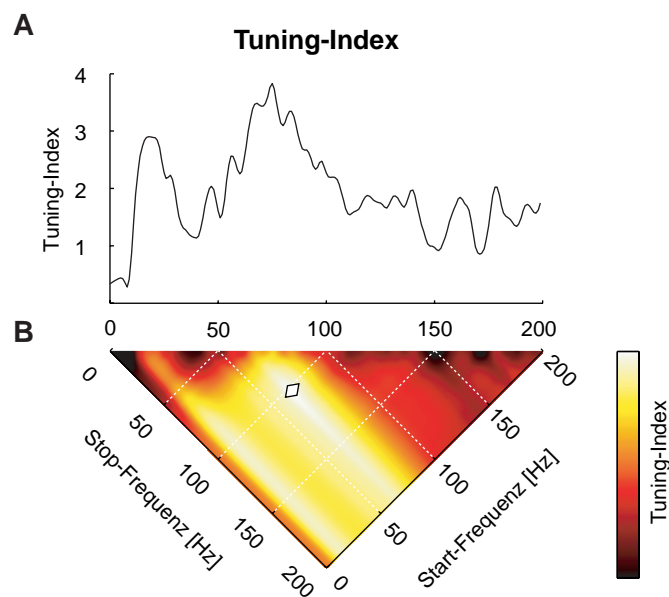


Abbildung 30 : Tuning-Index der LFP-Power eines typischen Aufnahmeorts. **A** : Tuning-Index als Funktion einzelner Frequenzen. **B** : Tuning-Index als Funktion aller möglichen Frequenzbänder. Das globale Maximum ist mit einer Raute markiert.

Interessanterweise beinhaltet dieses optimale Frequenzband nicht die Frequenzen um 20 Hz, obwohl sich hier in Abbildung 30A ein deutliches lokales Maximum des Tuning-Index darstellt. Entsprechend zeigt sich auch in Abbildung 30B ein lokales

Maximum für das Frequenzband $f_{start} = 15$ Hz und $f_{stop} = 32$ Hz. Für dieses Beispiel fand sich in diesem tiefen Frequenzbereich tatsächlich ein signifikantes Orientierungstuning ($p < 0.01$) mit derselben Vorzugsorientierung wie im hochfrequenten Bereich. Wegen des ausgeprägten lokalen Minimums im Bereich von 40 Hz, welches den tief- und hochfrequenten Bereich des Orientierungstunings trennt (Abbildung 30A), finden sich die tiefen Frequenzen jedoch nicht in dem optimalen Frequenzband wieder.

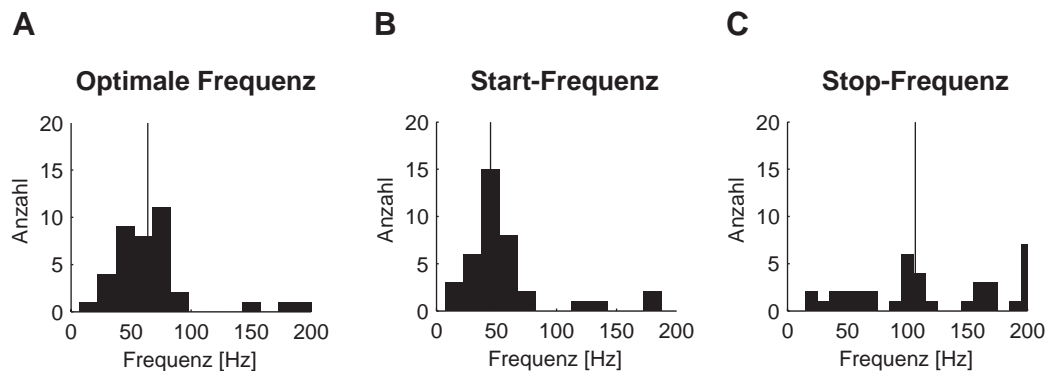


Abbildung 31 : Verteilung der Parameter der Maxima des Tuning-Index für alle Aufnahmeorte mit signifikantem Orientierungstuning ($n = 38$). Die Mediane der Verteilungen sind mit einer durchgezogenen Linie markiert. **A** : Verteilung der optimalen Frequenz für die Berechnung des Tuning-Index einzelner Frequenzen. **B** : Verteilung der Start-Frequenzen der optimalen Frequenzbänder für die Analyse des Tuning-Index aller möglichen Frequenzbänder. **C** : Die entsprechende Verteilung der Stop-Frequenzen der optimalen Frequenzbänder.

Analog dem oben demonstrierten Beispiel wurde für alle Aufnahmeorte der Tuning-Index der kurzreichweitigen Synchronisation für einzelne Frequenzen und alle möglichen Frequenzbänder berechnet. In 38 Fällen fand sich ein signifikantes Orientierungstuning der LFP-Power ($p < 0.01$, $n = 38$, total = 66, 58 %). Die Verteilung der entsprechenden Parameter ist für alle Aufnahmeorte mit signifikantem Orientierungstuning in Abbildung 31 dargestellt. Der Median der optimalen Frequenz für einzelne Frequenzen liegt bei 64 Hz (50/76 Hz; 25/75 % Percentile, $n = 38$, Abbildung 31A). Der Median des optimalen Frequenzbands ergibt sich für $f_{start} = 45$ Hz (39/62 Hz; 25/75 % Percentile, $n = 38$, Abbildung 30B) und $f_{stop} = 106,5$ Hz (69/173 Hz; 25/75 % Percentile, $n = 38$, Abbildung 31C). Ein distinktes tieffrequentes Frequenzband mit signifikantem Orientierungstuning, das sich nicht mit dem optimalen Frequenzband überlappte, findet sich in etwa einem Drittel dieser

überlappte, findet sich in etwa einem Drittel dieser Aufnahmeorte ($p < 0.01$; $n = 14$; total = 38; 37 %; Median $f_{start} = 12$ Hz; Median $f_{stop} = 30$ Hz).

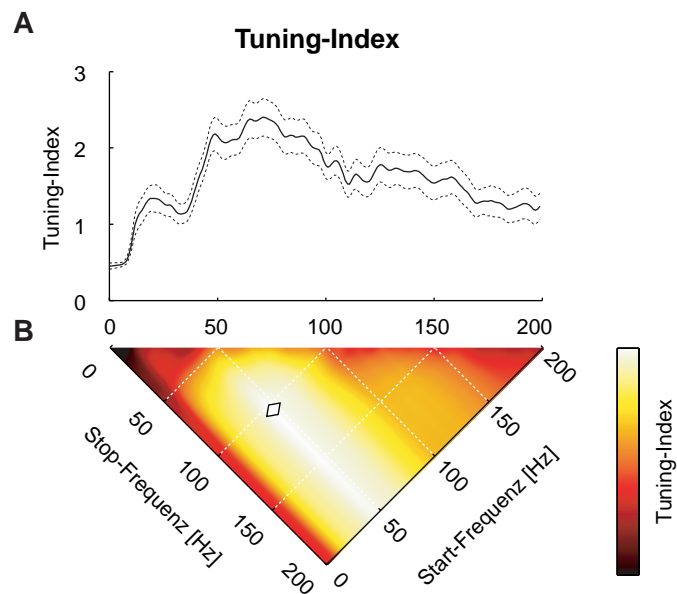


Abbildung 32 : Tuning-Index der LFP-Power gemittelt über alle Aufnahmeorte mit signifikantem Orientierungstuning ($n = 38$). A : Tuning-Index als Funktion einzelner Frequenzen. B : Tuning-Index als Funktion aller möglichen Frequenzbänder. Das globale Maximum ist mit einer Raute markiert.

Abbildung 32 zeigt den Tuning-Index als Funktion einzelner Frequenzen sowie aller möglichen Frequenzbänder gemittelt über alle Aufnahmeorte mit signifikantem Orientierungstuning. Diese gemittelten Funktionen zeigen dieselben Charakteristika wie das in Abbildung 30 demonstrierte Beispiel. Auf ein lokales Maximum im tieffrequenten Bereich in Abbildung 32A folgt ein steiler Anstieg zu dem globalen Maximum im Bereich von 75 Hz. Es schließt sich ein flacher Abfall des Tuning-Index bis zu der höchsten untersuchten Frequenz von 200 Hz an. Dieser flache Abfall und die breite Verteilung der Stop-Frequenzen in Abbildung 31C bedingt den horizontalen Aspekt des Tuning-Index als Funktion der Frequenzbänder (Abbildung 32B). Im Vergleich zu dem stärkeren negativen Effekt tiefer Frequenzen nimmt der Tuning-Index nur wenig ab, wenn mit zunehmender Stop-Frequenz höhere Frequenzen in das Frequenzband eingeschlossen werden.

Zusammengefaßt führt die visuelle Stimulation zu einem deutlichen breitbandigen Anstieg der kurzreichweitigen Synchronisation neuronaler Aktivität. Durch Analyse

des Tuning-Index als einem objektiven, funktionalen Kriterium wurde das optimale Frequenzband von 45 Hz bis 106,5 Hz abgeleitet. Dieses Band liegt somit über der Frequenz von 44 Hz für die eine maximale relative Antwort der kurzreichweitigen Synchronisation gefunden wurde und beinhaltet vergleichsweise hohe Frequenzen.

8.2 Langreichweitige Synchronisation

Zur Untersuchung der langreichweitigen Synchronisation neuronaler Aktivität wurde die Kohärenz zwischen Paaren von LFPs berechnet, die simultan an unterschiedlichen Elektroden aufgenommen wurden. Die Kohärenz zwischen zwei Signalen beschreibt deren Synchronisation als Funktion der Frequenz und beträgt 1 bei vollständiger Phasenkopplung. Besteht keine Phasenkopplung beträgt die Kohärenz 0. Da die langreichweitige Synchronisation durch Kohärenzspektren somit wie die kurzreichweitige Synchronisation durch die LFP-Power im Frequenzraum parametrisiert wird, können sämtliche Analysen analog zur kurzreichweitigen Synchronisation durchgeführt werden. Insgesamt wurde die Kohärenz von 512 simultan an unterschiedlichen Orten aufgenommenen LFP-Paaren ausgewertet (2 Katzen mit 120 Paaren; 2 Katzen mit 136 Paaren).

8.2.1 Frequenzverteilung langreichweitiger Synchronisation

Ähnlich wie für die kurzreichweitige Synchronisation induzierte die visuelle Stimulation für die meisten untersuchten LFP-Paare eine deutliche breitbandige Zunahme der langreichweitigen Synchronisation. Der Zeitverlauf der Kohärenz wurde durch eine sliding-window Analyse untersucht. In Abbildung 33 ist das Ergebnis dieser Analyse für ein typisches Beispiel eines LFP-Paares dargestellt.

In der dargestellten Antwort der langreichweitigen Synchronisation lassen sich zwei Komponenten abgrenzen. Eine frühe Komponente ohne tonische Antwort dominiert im tieffrequenten Frequenzbereich unter 50 Hz (Abbildung 33, Stern). Eine zweite etwas später einsetzende Komponente dominiert im Gamma-Frequenzband und weist sowohl eine transiente als auch deutliche tonische Antwort auf (Abbildung 33, Kreis).

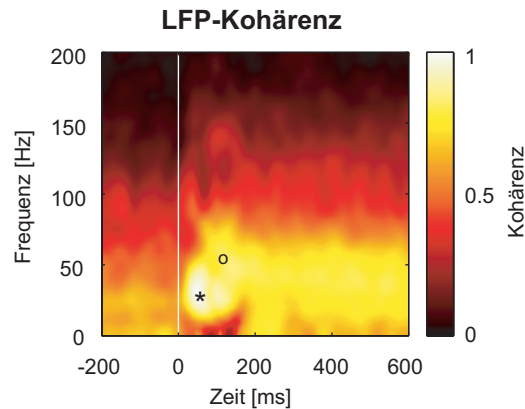


Abbildung 33 : Zeitverlauf der visuell induzierten langreichweitigen Synchronisation. Ähnlich wie für die kurzreichweitige Synchronisation sind zwei distinkte Komponenten zu unterscheiden, die mit einem Stern bzw. Kreis markiert sind.

Die in Abbildung 33 dargestellte Antwort der Kohärenz beinhaltet sowohl die sogenannte evozierte Synchronisation, die phasengekoppelt zum Erscheinen des Stimulus ist, als auch jene Komponente der Synchronisation, die keine Phasenkopplung zum Erscheinen des Stimulus aufweist. Die evozierte Komponente wurde gesondert analysiert, indem vor der Berechnung der Kohärenz die Versuchswiederholungen der beiden LFPs unabhängig voneinander durchmischt wurden, so daß die Kohärenz nun zwischen nicht simultan in einer Versuchswiederholung aufgenommene LFPs berechnet wurde. Durch die Durchmischung stellt sich in der Kohärenz nur die evozierte Komponente der Synchronisation dar, da für diese eine konstante Phasenkoppelung zum Erscheinen des Stimulus besteht, welche durch die Durchmischung nicht zerstört wird.

Abbildung 34 zeigt den Zeitverlauf der Kohärenz für das oben beschriebene LFP-Paar nach der Durchmischung der Versuchsbedingungen. Hier stellt sich lediglich die frühe tieffrequente Komponente langreichweitiger neuronaler Synchronisation dar. Ähnlich wie für die kurzreichweitige Synchronisation kann also für die langreichweitige Synchronisation eine evozierte Komponente von einer nicht zum Erscheinen des Stimulus phasengekoppelten Komponente der Synchronisation abgegrenzt werden.

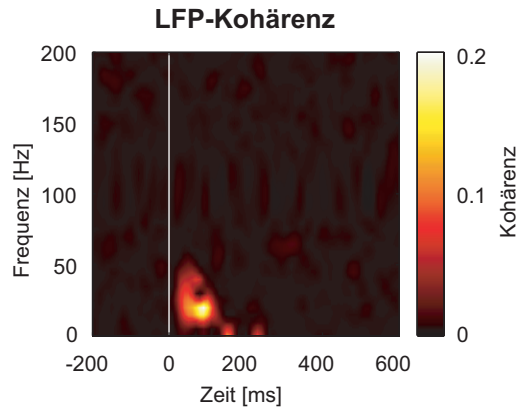


Abbildung 34 : Visuell evozierte langreichweitige Synchronisation. Vor der Berechnung der Kohärenzspektren wurden die Versuchswiederholungen der beiden LFPs unabhängig voneinander durchmischt, so daß sich lediglich zum Erscheinen des Stimulus phasengekoppelte Komponenten der Synchronisation darstellen.

Für die Analyse der relativen Antworten der langreichweitigen Synchronisation wurden die selben Zeitfenster wie für die kurzreichweitige Synchronisation verwendet und die Kohärenzspektren des Prästimulusintervalls von den Kohärenzspektren des Stimulusintervalls subtrahiert. In Abbildung 35A sind für das oben beschriebene LFP-Paar die Kohärenzspektren im Prästimulusintervall und Stimulusintervall gegenübergestellt. Die entsprechende relative Antwort der Kohärenz ist in Abbildung 35B abgebildet. Ähnlich wie für die kurzreichweitige Synchronisation zeigt sich eine breitbandige relative Antwort, die bis in hohe Frequenzbereiche über 100 Hz reicht. Zudem zeigt sich ein markantes lokales Maximum im tieffrequenten Bereich unter 25 Hz.

Die relative Antwort der langreichweitigen Synchronisation wurde für alle 512 abgeleiteten LFP-Paare berechnet. Eine signifikante relative Antwort fand sich für 244 Paare ($p < 0.01$, $n = 244$, total = 512, 48 %). Für diese Paare mit einer signifikanten relativen Antwort lag der Median der Frequenz der maximalen relativen Antwort bei 49 Hz (26,5/56 Hz; 25/75 % Percentile, $n = 244$). Der Median der relativen Antwort bei dieser Frequenz betrug 0,16 (0,09/0,24 Hz; 25/75 % Percentile, $n = 244$), was einem Anstieg der langreichweitigen Synchronisation um 114 % entspricht.

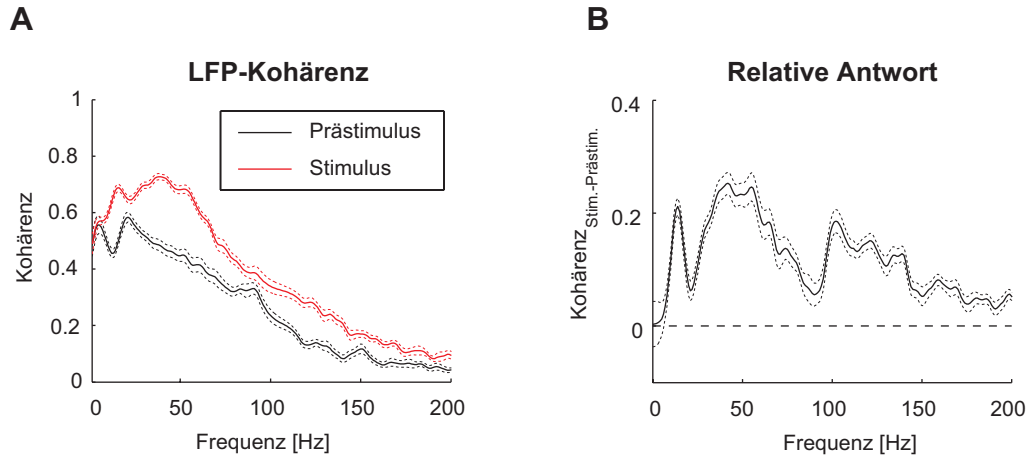


Abbildung 35 : Frequenzverteilung der visuell induzierten langreichweitigen Synchronisation eines typischen LFP-Paares. **A** : Kohärenzspektren während des Prästimulusintervalls (schwarz) und des Stimulusintervalls (rot). (+/- SEM) **B** : Frequenzverteilung der relativen Antwort langreichweitiger Synchronisation, welche die Differenz der in A abgebildeten Spektren darstellt. (+/- SEM).

Die mittlere relative Antwort der LFP-Kohärenz aller LFP-Paare mit einer signifikanten relativen Antwort ist in Abbildung 36 dargestellt.

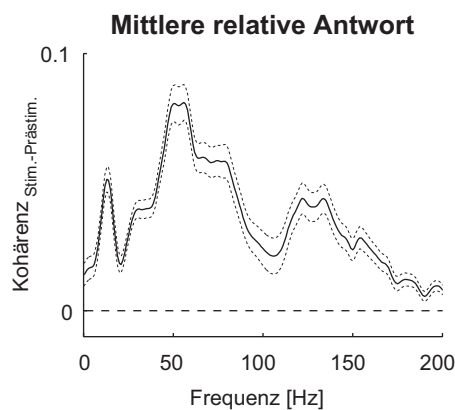


Abbildung 36 : Die über alle LFP-Paare mit einer signifikanten relativen Antwort ($n = 244$) gemittelte relative Antwort der langreichweitigen Synchronisation.

Auch diese mittlere relative Antwort zeigt ein lokales Maximum im tieffrequenten Bereich bei 13 Hz. Eine signifikante relative Antwort bei dieser Frequenz zeigten etwa 22 % der untersuchten Paare ($p < 0.01$, $n = 112$, total = 512, 22 %). Im hochfrequenten

ten Bereich induziert die visuelle Stimulation einen breitbandigen Anstieg der langreichweitigen Synchronisation mit einem zweiten lokalen Maximum über 100 Hz.

8.2.2 Variabilität relativer Antworten

Wie für die kurzreichweitige Synchronisation stellt sich auch bei der langreichweitigen Synchronisation neuronaler Aktivität die Frage, ob die breite Frequenzverteilung der relativen Antwort im Gamma-Band durch die Überlagerung schmalbandigerer Antworten in einzelnen Versuchswiederholungen bedingt ist. Um diese Frage zu beantworten, wurde für alle abgeleiteten LFP-Paare mit einer signifikanten relativen Antwort der LFP-Kohärenz eine Analyse der relativen Antworten einzelner Versuchswiederholungen durchgeführt.

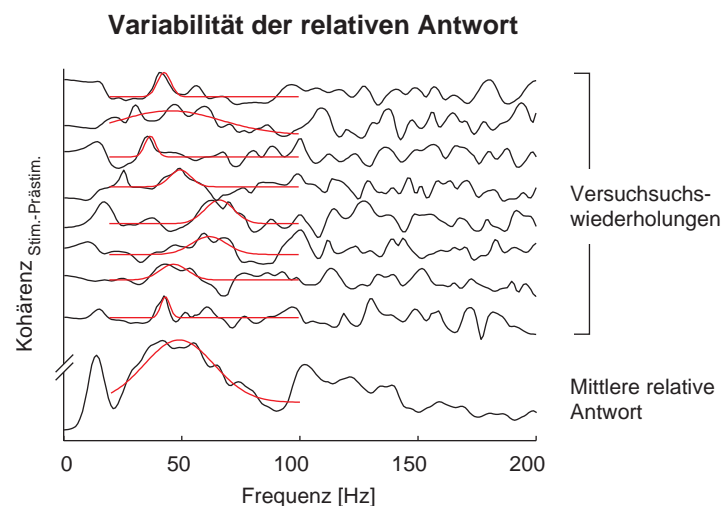


Abbildung 37 : Variabilität der relativen Antworten langreichweitiger Synchronisation über Versuchswiederholungen. Im oberen Bereich der Abbildung sind 8 zufällig ausgewählte relative Antworten einzelner Versuchswiederholungen mit den entsprechenden optimalen Annäherungen einer Gauß-Funktion (rot) dargestellt. Darunter ist die über Versuchswiederholungen gemittelte relative Antwort mit der entsprechenden optimal angenäherten Gauß-Funktion abgebildet.

Abbildung 37 zeigt für das bereits vorgestellte LFP-Paar sowohl die über Versuchsbedingungen gemittelte relative Antwort der Kohärenz, als auch die relativen Antworten 8 zufällig ausgewählter Versuchswiederholungen. Analog zur Analyse der Variabilität der relativen Antworten kurzreichweitiger Synchronisation wurden sowohl die relativen Antworten einzelner Versuchswiederholungen, als auch die über Versuchswie-

derholungen gemittelte relative Antwort mittels χ^2 Minimierung im Frequenzbereich von 25 Hz bis 100 Hz mit einer Gauß-Funktion optimal angenähert. Die Verteilung der Breite und Position der für die einzelnen Versuchsbedingungen angenäherten Peaks ist in Abbildung 38 dargestellt.

Die Peak-Position der relativen Antworten einzelner Versuchswiederholungen ist um die Position des Peaks der gemittelten relativen Antwort verteilt. Die Breite des Peaks der einzelnen Versuchsbedingungen hingegen ist signifikant kleiner als die Breite des Peaks der über Versuchswiederholungen gemittelten relativen Antwort ($p < 0.01$). Dasselbe Ergebnis bestätigte sich für 90 % der untersuchten LFP-Paare ($n = 211$; total = 244; 90 %). Die Analyse der Variabilität der relativen Antworten zeigt also für die langreichweitige Synchronisation ein vergleichbares Ergebnis wie für die kurzreichweitige Synchronisation. Die Überlagerung in ihrer Peak-Position variabler schmalbandigerer relativer Antworten bedingt wenigstens teilweise die Breite der über Versuchswiederholungen gemittelten relativen Antwort der langreichweitigen neuronalen Synchronisation.

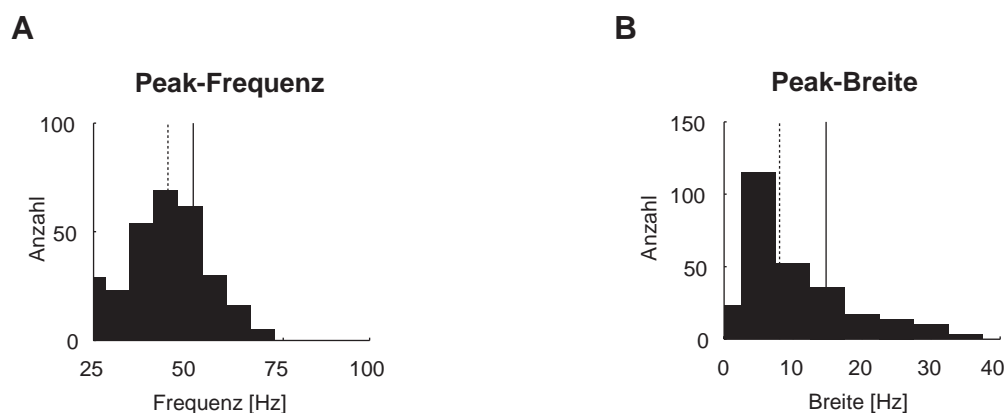


Abbildung 38 : Verteilungen der Peak-Frequenzen und Peak-Breiten der parametrisierten relativen Antworten einzelner Versuchswiederholungen. **A** : Die Peak-Frequenzen einzelner Versuchswiederholungen (Median = gestrichelte Linie) sind um die Peak-Frequenz der gemittelten relativen Antwort verteilt (durchgezogene Linie). **B** : Die Breite der Peaks einzelner Versuchswiederholungen (Median = gestrichelte Linie) ist hingegen signifikant kleiner, als die Breite des Peaks der mittleren relativen Antwort (durchgezogene Linie). ($p < 0,01$)

8.2.3 Optimales Frequenzband langreichweitiger Synchronisation

Entsprechend der Analyse des Orientierungstunings kurzreichweitiger Synchronisation wurde für die langreichweitige Synchronisation eine optimale Frequenz und ein optimales Frequenzband bezüglich der Orientierungsspezifität der LFP-Kohärenz abgeleitet. Hierfür wurde der oben beschriebene Tuning-Index für alle 512 simultan abgeleiteten LFP-Paare als Funktion der Frequenz und als Funktion aller möglichen Frequenzbänder berechnet.

Für etwa 41 % der untersuchten LFP-Paare zeigte sich ein signifikantes Orientierungstuning der langreichweitigen Synchronisation ($p < 0.01$; $n = 211$; total = 512; 41 %). Die Verteilung der optimalen Frequenz und der Start- und Stop-Frequenzen des optimalen Frequenzbands aller LFP-Paare mit signifikantem Orientierungstuning ist in Abbildung 39 dargestellt.

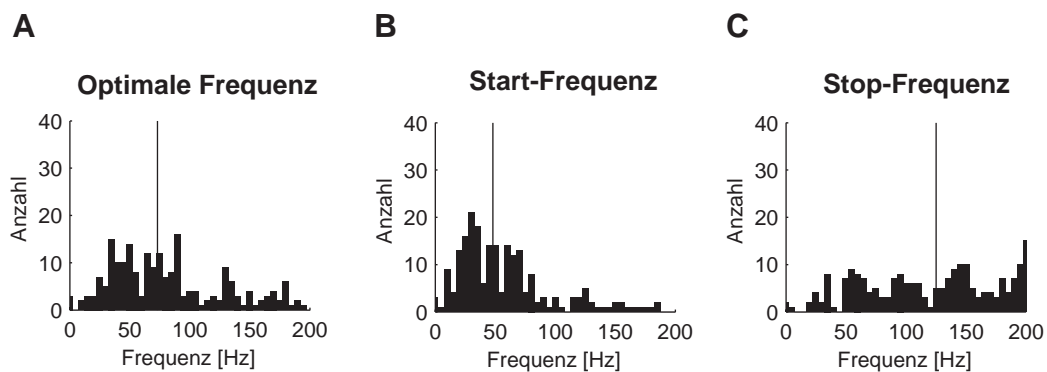


Abbildung 39 : Verteilung der Parameter der Maxima des Tuning-Index für alle LFP-Paare mit signifikantem Orientierungstuning ($n = 211$). Die Mediane der Verteilungen sind mit einer durchgezogenen Linie markiert. **A** : Verteilung der optimalen Frequenz für die Berechnung des Tuning-Index einzelner Frequenzen. **B** : Verteilung der Start-Frequenzen der optimalen Frequenzbänder für die Analyse des Tuning-Index aller möglichen Frequenzbänder. **C** : Die entsprechende Verteilung der Stop-Frequenzen der optimalen Frequenzbänder.

Der Median der optimalen Frequenz für einzelne Frequenzen lag bei 73 Hz (45/108 Hz; 25/75 % Percentile, $n = 211$, Abbildung 39A). Der Median des optimalen Frequenzbands ergab sich für $f_{start} = 48$ Hz (30/71 Hz; 25/75 % Percentile, $n = 211$, Abbildung 39B) und $f_{stop} = 125$ Hz (70/165 Hz; 25/75 % Percentile, $n = 211$, Abbildung 39C). Ein distinktes tieffrequentes Frequenzband mit signifikantem Orientierungstu-

ning, das sich nicht mit dem optimalen Frequenzband überlappte, fand sich nur für etwa 9 % der LFP-Paare mit signifikantem Orientierungstuning ($p < 0.01$; $n = 20$; total = 211; 9 %; Median $f_{start} = 22$ Hz; Median $f_{stop} = 37$ Hz).

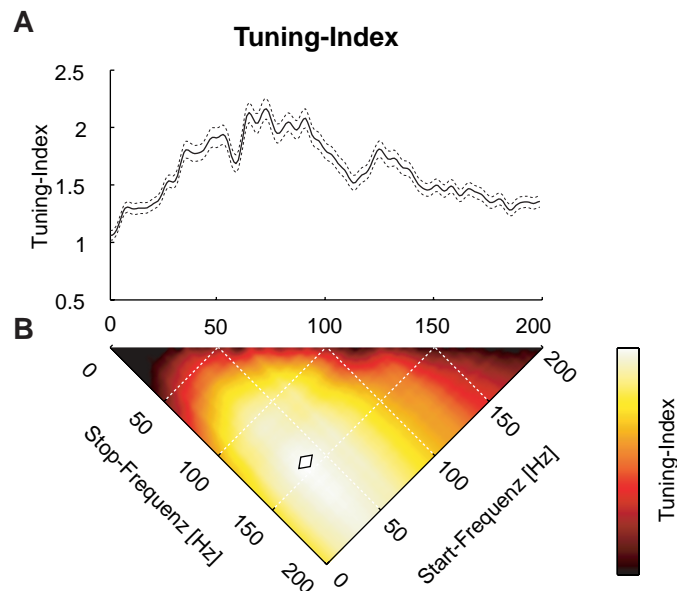


Abbildung 40 : Tuning-Index der LFP-Kohärenz gemittelt über alle LFP-Paare mit signifikantem Orientierungstuning ($n = 211$). **A :** Tuning-Index als Funktion einzelner Frequenzen. **B :** Tuning-Index als Funktion aller möglichen Frequenzbänder. Das globale Maximum ist mit einer Raute markiert.

Abbildung 40 zeigt den Tuning-Index als Funktion einzelner Frequenzen und aller möglichen Frequenzbänder gemittelt über alle LFP-Paare mit signifikantem Orientierungstuning. Ähnlich wie für die kurzreichweitige Synchronisation zeigt sich eine sehr breite Verteilung des Tuning-Index mit einem flachen Abfall bis zur höchsten untersuchten Frequenz von 200 Hz. Im Unterschied zur kurzreichweitigen Synchronisation läßt sich jedoch kein lokales Maximum im tieffrequenten Bereich abgrenzen. Auch für die langreichweitige Synchronisation wird mit dem Frequenzband von 48 Hz bis 125 Hz ein überraschend breites und hochfrequentes Band optimaler Stimuluspezifität abgeleitet, welches über der Frequenz maximaler visuell induzierter Synchronisation liegt.

8.2.4 Volumenleitung

Um festzustellen, ob die durch die Berechnung der Kohärenz quantifizierte Synchronisation neuronaler Aktivität ein Artefakt intrakortikaler Volumenleitung darstellen könnte, wurde die Abhängigkeit der während des Prästimulusintervalls gemessenen Kohärenz von dem Abstand zwischen den Elektroden eines Paares untersucht. Da die Volumenleitung mit zunehmender Distanz abnimmt, müßte im Falle eines durch die Volumenleitung bedingten Artefakts eine starke Abhängigkeit der Kohärenz vom Elektrodenabstand resultieren. Für die neuronal bedingte Synchronisation hingegen muß eine solche Abhängigkeit nicht bestehen.

Bis auf den kleinsten untersuchten Elektrodenabstand für den während des Prästimulusintervalls eine leicht höhere Kohärenz als für größere Abstände gemessen wurde zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit der Kohärenz vom Elektrodenabstand ($p > 0.05$). Für die Analyse einzelner Frequenzen und die Analyse des Stimulusintervalls zeigte sich ebenfalls keine signifikanter Effekt des Elektrodenabstands auf die gemessene Kohärenz ($p > 0.05$). Es ist somit als sehr unwahrscheinlich einzuschätzen, daß ein durch Volumenleitung bedingtes Artefakt für die gemessene langreichweitige Synchronisation verantwortlich ist.

8.3 Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP

Die bisherigen Ergebnisse zur kurz- und langreichweitigen Synchronisation neuronaler Aktivität basierten auf der Analyse des LFP, welches keine direkten Aussagen über die Aktivität einzelner Zellen auf der Grundlage von Aktionspotentialen gestattet. Daher wurde in einem nächsten Schritt untersucht, ob sich die demonstrierten breitbandigen relativen Antworten der kurz- und langreichweitigen Synchronisation auch in der Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und dem LFP zu beobachten sind. An 26 Aufnahmeorten konnten zusätzlich zum LFP auch Aktionspotentiale als MUA abgeleitet werden. Insgesamt wurden 415 Paare von simultan an unterschiedlichen Elektroden aufgenommenen LFP und MUA analysiert.

8.3.1 Visuell induzierte Synchronisation

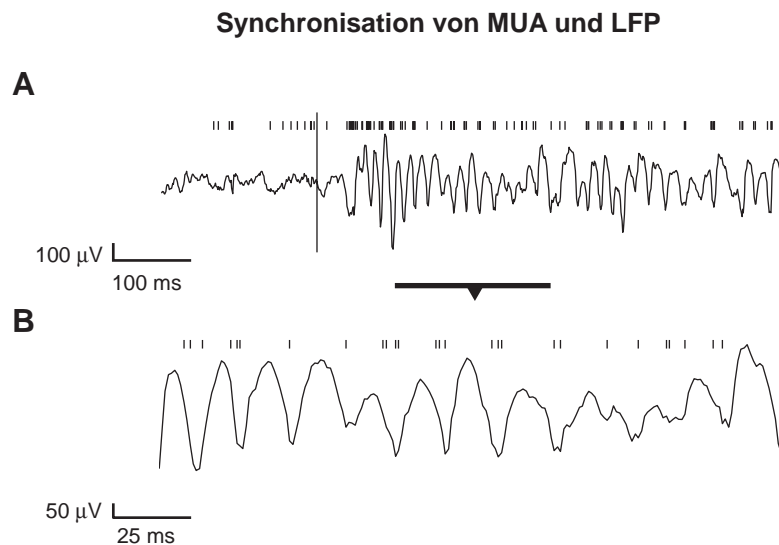


Abbildung 41 : Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP. A : Ausschnitt der in einer Versuchswiederholung simultan an unterschiedlichen Elektroden aufgenommenen Aktionspotentialen und des LFP. Das Erscheinen des Stimulus ist durch eine vertikale Linie markiert. B : Der durch den horizontalen Balken angezeigte Zeitbereich aus A ist hier vergrößert dargestellt.

Abbildung 41A zeigt ein charakteristisches Beispiel eines LFP und simultan an einer anderen Elektrode aufgenommener Aktionspotentialen. Der durch den Balken gekennzeichnete Zeitbereich ist in Abbildung 41B vergrößert dargestellt. Bereits in diesem kurzen Zeitausschnitt einer einzelnen Versuchswiederholung wird deutlich, daß Aktionspotentialen vorwiegend zum Zeitpunkt der maximalen Negativität der prominenten Gamma-Oszillation des LFP auftreten. Diese Synchronisation von Aktionspotentialen und LFP wird besonders deutlich in dem STA, welcher das mittlere LFP in der zeitlichen Umgebung des Auftretens eines Aktionspotentials beschreibt. Der STA für das dargestellte Beispiels ist in Abbildung 42 für das Stimulusintervall und Prästimulusintervall gegenübergestellt.

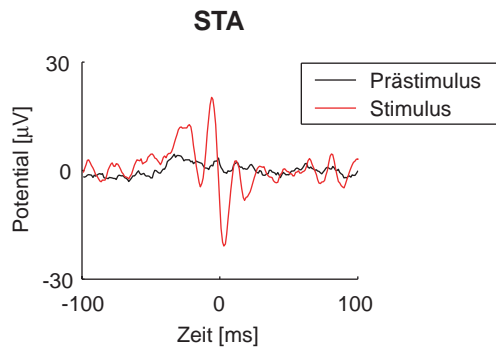


Abbildung 42 : Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP dargestellt durch den STA für das Prästimulusintervall (schwarz) und Stimulusintervall (rot).

Während im Prästimulusintervall ein vergleichsweise flacher STA eine geringe Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP anzeigt, dominiert im Stimulusintervall eine deutliche Synchronisation der Aktionspotentiale zu der hochfrequenten Oszillation des LFP.

8.3.2 Frequenzverteilung relativer Antworten

Da der STA die Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP im Zeitraum darstellt, ermöglicht er keine direkte Aussage über die Synchronisation als Funktion der Frequenz. Zudem ist die Amplitude des STA nicht von der Power des LFP unabhängig. Daher wurde aus dem STA die SFC berechnet, welche die Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP unabhängig von der LFP-Power im Frequenzraum abbildet. Abbildung 43A zeigt die SFC des oben dargestellt Beispiels für das Prästimulus- und Stimulusintervall. Die entsprechende durch die visuelle Stimulation induzierte relative Antwort der SFC, welche als Differenz zwischen Stimulus- und Prästimulusintervall berechnet wurde, ist in Abbildung 43B dargestellt. In Übereinstimmung mit dem STA zeigt die relative Antwort der SFC eine deutliche durch die visuelle Stimulation induzierte Zunahme der Synchronisation bei etwa 60 Hz. Zusätzlich zeigt sich ein Anstieg der Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP in einem tieffrequenten Frequenzband bei etwa 15 Hz.

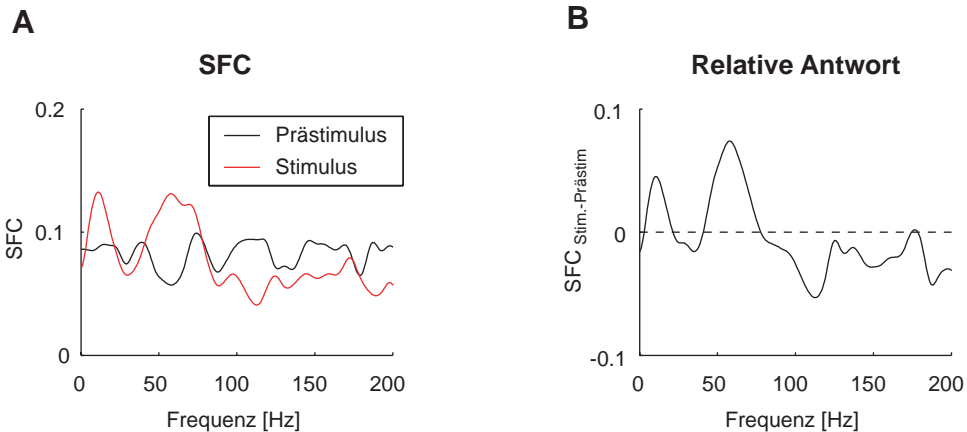


Abbildung 43 : Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP dargestellt durch die SFC. A : Für das besprochene Beispiel ist die SFC während des Prästimulusintervalls (schwarz) und Stimulusintervalls (rot) gegenübergestellt. B : Die relative Antwort der SFC, welche sich als Differenz der beiden Spektren in A ergibt.

Für alle 415 untersuchten Paare von MUA und LFP wurden STA, SFC und relative Antwort der SFC berechnet. Eine signifikante relative Antwort der SFC fand sich für 59 % der untersuchten Paare ($p = 0,01$; $n = 244$; total = 415; 59 %).

Abbildung 44 zeigt den STA, die SFC während Stimulus- und Prästimulusintervall und die relative Antwort der SFC gemittelt über alle Paare von MUA und LFP mit einer signifikanten relativen Antwort. Mit zwei lokalen Maxima zeigt die SFC während des Stimulusintervalls (Abbildung 44B) eine Synchronisation von Aktionspotentialen und LFP in einem tiefen und einem breiten hohen Frequenzbereich an. Während des Prästimulusintervalls dominiert die Synchronisation in tiefen Frequenzen auf einem deutlich niedrigeren Niveau. Die relative Antwort der SFC weist deutlich zwei lokale Maxima auf und zeigt somit, daß durch die visuelle Stimulation die Synchronisation spezifisch in einem tieffrequenten und breiten hochfrequenten Frequenzbereich induziert wird. Der Median der Position der tieffrequenten lokalen Maxima liegt bei 12 Hz. Für die hochfrequenten Maxima liegt der Median bei 53 Hz.

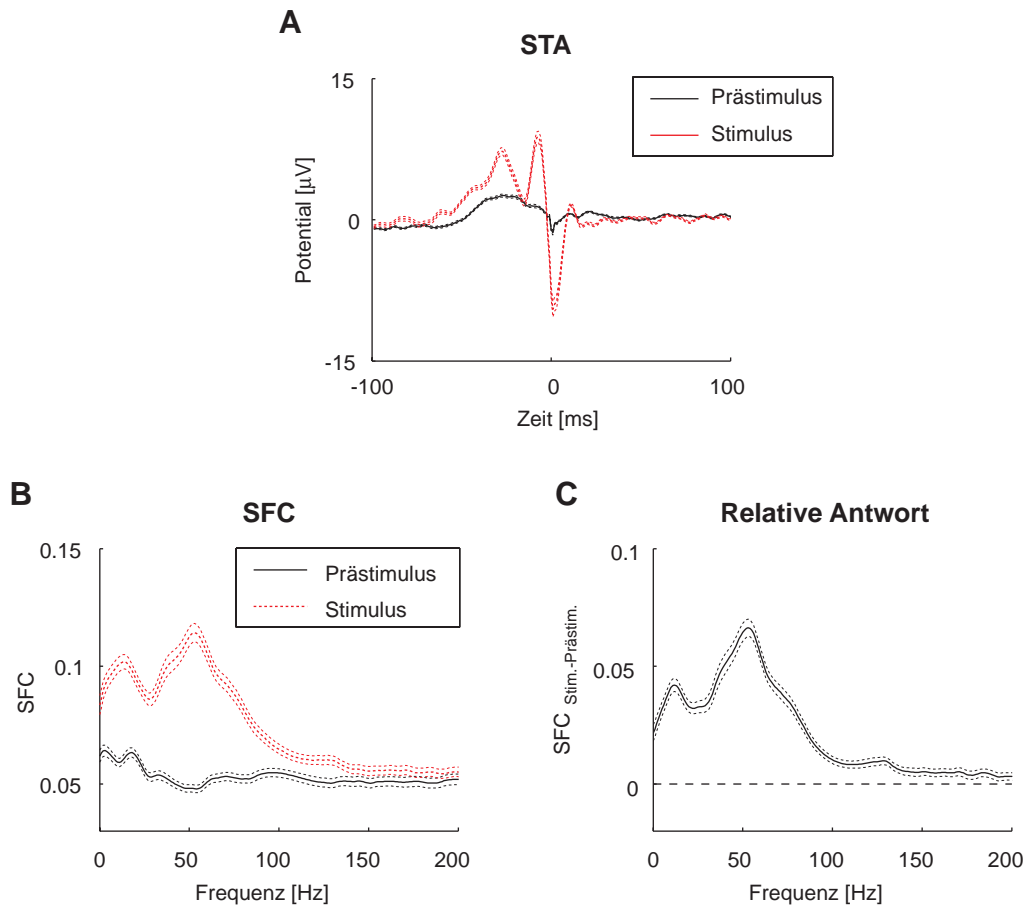


Abbildung 44 : Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP. Über alle Paare von MUA und LFP mit einer signifikanten relativen Antwort gemittelte Funktionen ($n = 244$). A : STA während des Prästimulusintervalls (schwarz) und Stimulusintervalls (rot). B : SFC während des Prästimulusintervalls (schwarz) und Stimulusintervalls (rot). C : relative Antwort der SFC.

Zusammenfassend zeigt die Frequenzverteilung der relativen Antwort der SFC Charakteristika, die in guter Übereinstimmung mit den Analysen der kurz- und langreichweitigen Synchronisation auf Basis der LFP-Power und LFP-Kohärenz sind. Die visuelle Stimulation induziert einen breitbandigen hochfrequenten Anstieg der Synchronisation sowie einen Anstieg in einem distinkten tieffrequenten Frequenzbereich.

8.3.3 Unterschiede zwischen tief- und hochfrequenter Synchronisation

Wie auch die Analyse der kurz- und langreichweitigen Synchronisation zeigte die Untersuchung der SFC eine spezifische Änderung der Synchronisation in zwei distinkten hoch- bzw. tieffrequenten Frequenzbändern. Diese zwei Frequenzbänder sind ebenfalls in dem STA zu beobachten. Wird der STA entsprechend in hoch- und tief-

frequente Komponenten aufgeteilt sind diese Komponenten besonders deutlich zu identifizieren.

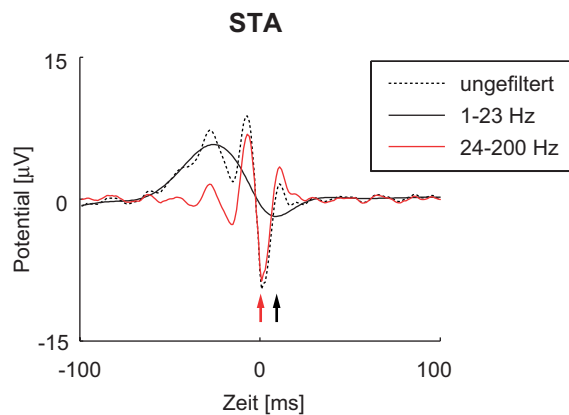


Abbildung 45 : Unterschiede zwischen tief- und hochfrequenter Synchronisation von Aktionspotentialen und LFP. Sowohl der ungefilterte STA (unterbrochen), als auch die tief- (schwarz) und hochfrequenten (rot) Komponenten des STA sind dargestellt. Die Latenz der maximalen Negativität der tief- und hochfrequenten Komponenten ist durch Pfeile markiert.

Abbildung 45 stellt den oben dargestellten über Paare gemittelten STA des Stimulusintervalls und dessen durch entsprechende Bandpaßfilterung dissoziierte hoch- und tieffrequenten Komponenten gegenüber. Auffällig ist, daß sich die maximale Negativität der hochfrequenten Komponente exakt bei 0 ms, die maximale Negativität der tieffrequenten Komponente jedoch einige Millisekunden später zu beobachten ist. Während Aktionspotentiale also genau synchron zur maximalen Negativität der hochfrequenten Komponente des LFPs auftreten, ist die Synchronisation zur maximalen Negativität der tieffrequenten Komponente des LFPs um einige Millisekunden verschoben.

Um diesen Unterschied zu quantifizieren, wurde für alle Paare von MUA und LFP, die eine signifikante relative Antwort der SFC zeigten, die Latenz der maximalen Negativität der hoch- und tieffrequenten Komponente des STAs berechnet. In Abbildung 46 sind diese Verteilungen vergleichend gegenübergestellt.

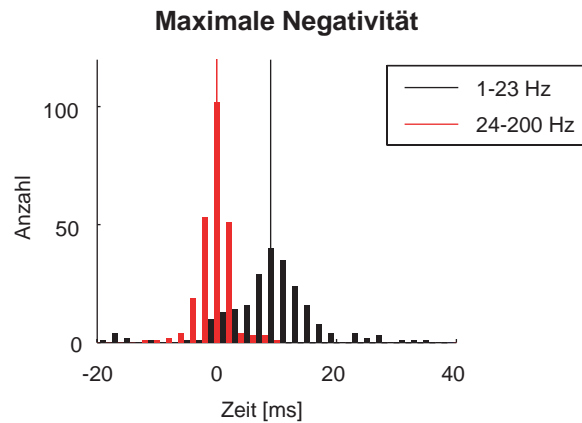


Abbildung 46 : Unterschiede zwischen tief- und hochfrequenter Synchronisation von Aktionspotentialen und LFP. Die Verteilungen der Latenzen der maximalen Negativität sind für tief- (schwarz) und hochfrequente (rot) Synchronisation gegenübergestellt. Die Mediane der Verteilungen sind als vertikale Linien markiert.

Die Latenzen der maximalen Negativität des hochfrequenten Frequenzbereichs sind eng um den Median von 0 ms verteilt. Die Latenzen des tieffrequenten Bands zeigen hingegen eine größere Streuung um einen Median von 10 ms. Diese Differenz der Mediane der Verteilungen wurde als signifikant getestet ($p < 0.01$).

Zusammenfassend zeigt die Analyse der Phasenlage von Aktionspotentialen und LFP einen deutlichen Unterschied zwischen den tief- und hochfrequenten Frequenzbändern, welche bereits in der Analyse der kurz- und langreichweitigen Synchronisation als distinkte Frequenzbereiche beobachtet wurden. Dieser Unterschied in der zeitlichen Relation zwischen Aktionspotentialen und Oszillationsphänomenen des LFP in unterschiedlichen Frequenzbändern legt auch eine unterschiedliche funktionelle Bedeutung der Synchronisation neuronaler Aktivität in diesen distinkten Frequenzbändern nahe.

9 Diskussion

9.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zahlreiche Studien untersuchten im vergangenen Jahrzehnt stimuluspezifische Synchronisationsphänomene neuronaler Aktivität. Besonders oszillatorische Synchronisationen im Gamma-Frequenzband standen hierbei im Mittelpunkt des Interesses. Der häufig gebrauchte Terminus Gamma-Synchronisation referiert im Vergleich verschiedener Studien jedoch auf ein inhomogenes Spektrum an Definitionen und entsprechenden Frequenzbändern. Zudem wurde ein Großteil der Experimente an anästhesierten Versuchstieren oder unter Einsatz von Fixationsparadigmen durchgeführt. Diese methodologischen Nachteile schränken die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Funktion des Kortex wacher sich unter natürlichen Bedingungen verhaltender Tiere deutlich ein.

In der hier vorgestellten Studie wurde die neuronale Aktivität im primären visuellen Kortex wacher, sich verhaltender Katzen mittels bis zu 17 chronisch implantierter Mikroelektroden untersucht. Die Frequenzverteilung neuronaler Synchronisation wurde für den kurz- wie auch langreichweitigen Bereich quantifiziert. An Hand eines objektiven Kriteriums wurde ein funktionelles Frequenzband neuronaler Synchronisation definiert.

9.1.1 Fragestellung 1: Frequenzverteilung

Im primären visuellen Kortex wacher sich verhaltender Katzen induziert die visuelle Stimulation sowohl für die kurzreichweitige- und langreichweitige Synchronisation als auch für die Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP eine Zunahme in einem breiten Frequenzbereich. Eine maximale relative Antwort der neuronalen Synchronisation findet sich für alle diese Fälle in einem Frequenzbereich von 44 – 53 Hz wobei sich ein überraschend flacher Abfall der relativen Antwort gegen hohe Frequenzbereiche über 100 Hz darstellt. In einem Frequenzbereich von etwa 10 – 20 Hz läßt sich zudem eine distinkte tieffrequente Komponente stimulusinduzierter neuronaler Synchronisation nachweisen.

Die Analyse der Variabilität relativer Antworten über Versuchswiederholungen zeigt, daß die Peak-Frequenzen der maximalen relativen Antworten einer deutlichen Streu-

ung unterliegen. Für die kurz- wie auch langreichweitige neuronale Synchronisation bedingt diese Streuung der Peak-Frequenz eine Überlagerung schmalbandigerer Antworten, die die breite Frequenzverteilung relativer Antworten im hochfrequenten Bereich mit erklären kann.

9.1.2 Fragestellung 2: Funktionelles Band

Durch Parametrisierung der neuronalen Synchronisation wurde sowohl eine Frequenz, als auch ein Frequenzband optimaler Stimulusspezifität der Synchronisation abgeleitet. Im Vergleich zu der Frequenz der maximalen relativen Antwort zeigt sich mit etwa 70 Hz eine konsistent höhere Frequenz optimaler Stimulusspezifität. Auch die Analyse eines optimalen funktionellen Frequenzbandes liefert für die kurz – und langreichweitige neuronale Synchronisation einen überraschend breiten und hohen Frequenzbereich. So startet dieses funktionelle Band bei etwa 45 Hz und erstreckt sich in hochfrequente Bereiche deutlich über 100 Hz. Ähnlich, wie für die Frequenzverteilung relativer Antworten beobachtet, zeigt sich neben dem breiten hochfrequenten Band ein distinktes tieffrequentes Frequenzband im Bereich von etwa 15 Hz mit hoher Stimulusspezifität neuronaler Synchronisation.

9.2 Vergleich mit anderen Studien

Vor dem Hintergrund des großen Interesses, welches oszillatorische Synchronisationsphänomene im Gamma-Frequenzbereich in den letzten Jahren auf sich zogen, überrascht es festzustellen, wie sehr die Frage nach der Wahl eines optimalen funktionellen Frequenzbereichs vernachlässigt wurde.

In einer anderen am visuellen Kortex wacher Katzen durchgeführten Studie, wurden die Versuchstiere in einem Fixationsparadigma trainiert, Sakkaden und Augenfolgebewegungen zu unterdrücken (Gray und Viana Di Prisco, 1997). Dieses experimentelle Paradigma entsprach somit den klassischen Fixationsparadigmen, welche in vielen Experimenten am visuellen Kortex von Primaten benutzt werden (de Oliveira et al., 1997; Frien et al., 1994; König und Engel, 1995; Kreiter und Singer, 1996; Tovee und Rolls, 1992). In der hier vorgestellten Studie, wurde ebenfalls ein Paradigma verwendet, welches auf der relativen Bewegung von visuellen Stimuli verschiedener Orientierung und der Retina basiert. Jedoch wurde der Versuch unternommen, den experimentellen Ablauf möglichst weit an das natürliche Verhaltensrepertoire der un-

tersuchten Katzen anzunähern. So wurde ein visuelles Verfolgungsparadigma entworfen, in dem der effektive visuelle Stimulus als statischer Hintergrund fungiert. Vergleicht man den sehr geringen Zeitaufwand für das Training der Versuchstiere, welcher benötigt wird, um eine hohe Zuverlässigkeit in der Ausführung dieses Paradigmas zu gewährleisten, mit dem um ein Vielfaches höheren Trainingsaufwand für das Erlernen Fixationsparadigma, so spricht dies deutlich für das Verfolgungsparadigma als das dem natürlicheren Verhalten nähere experimentelle Paradigma.

Die hier vorgestellte Analyse visuell induzierter neuronaler Synchronisation zeigt deren breitbandige Zunahme mit maximalen relativen Antworten in einem Frequenzbereich von etwa 40 – 50 Hz. Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit der oben vorgestellten anderen Studie am visuellen Kortex wacher Katzen (Gray und Viana Di Prisco, 1997) und einer großen Anzahl von Studien am visuellen System anästhesierter Katzen (Singer und Gray, 1995). In dem hier verwendeten möglichst natürlichen Stimulationsparadigma bestätigt sich ebenfalls die Streuung der Peak-Frequenzen maximaler relativer Antworten über Versuchswiederholungen, wie sie in einem Fixationsparadigma an wachen Katzen demonstriert wurde (Gray und Viana Di Prisco, 1997). Diese Aspekte neuronaler Synchronisation können mit der hier vorgestellten Studie also im visuellen System wacher Tiere unter vergleichsweise natürlichen Verhaltensbedingungen bestätigt werden.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnisse wurde die Breite der Frequenzverteilung visuell induzierter neuronaler Synchronisation und deren langsamer Abfall im hochfrequenten Bereich über 100 Hz bislang weder in anästhesierten Präparationen noch unter Verwendung von Fixationsparadigmen an wachen Tieren beschrieben. Auch die Analyse der Stimulusspezifität neuronaler Synchronisation zeigt eine überraschend breite Frequenzverteilung mit einem optimalen funktionellen Frequenzband, welches über den Frequenzen maximaler relativer Antworten beginnt und sich weit in den hohen Frequenzbereich von über 100 Hz erstreckt. Somit ist dieses funktionelle Frequenzband neuronaler Synchronisation breiter und hochfrequenter als diejenigen Frequenzbänder, welche einem Großteil der Studien sogenannter Gamma-Synchronisationen zu Grunde liegen.

Die Beschreibung neuronaler Aktivität in verschiedenen Frequenzbereichen findet intensive Anwendung in dem Studium der zeitlichen Dynamik kortikaler Aktivitätsmuster während unterschiedlicher kortikaler Vigilanzzustände. So überwiegen etwa

während des als slow-wave Schlafes bezeichneten Schlafstadiums tieffrequente Synchronisationen, wohingegen das Spektrum neuronaler Aktivität während der Stadien retikulärer Aktivierung in Richtung des hochfrequenten Gamma-Bands verschoben wird (Herculano-Houzel et al., 1999; Munk et al., 1996; Steriade et al., 1996). Solche Stadien retikulärer Aktivierung finden sich während der REM-Schlafphasen, im wachen Gehirn oder auch während der Depolarisationsphase langsamer Membranpotentialoszillationen, die sowohl während des slow-wave Schlafes, als auch am wachen Gehirn beobachtet werden können (Steriade et al., 1996). Der oft gebrauchte Begriff „desynchronisierter Gehirnzustände“, der für Phasen retikulärer Aktivierung in Anschlag gebracht wird, sollte somit vielmehr zu Gunsten einer Beschreibung der Verschiebung neuronaler Synchronisation in einen hochfrequenten Bereich aufgegeben werden.

Darüber hinaus haben Studien unterschiedlicher Vigilanzzustände gezeigt, daß die Frequenz hochfrequenter oszillatorischer Synchronisationen positiv mit dem Depolarisationsniveau langsamer Membranpotentialoszillationen korreliert ist (Steriade et al., 1996). Dieser Befund deutet auf eine mögliche Interpretation der hier beschriebenen hohen Variabilität der Peak-Frequenz hochfrequenter Synchronisationen hin. So könnte dieser Streuung der Oszillationsfrequenz der Synchronisationen im Gamma-Frequenzbereich die Dynamik langsamer Membranpotentialvariationen im tieffrequenten Bereich zu Grunde liegen.

Sowohl für die Frequenzverteilung relativer Antworten, als auch die Ableitung eines funktionellen Bandes finden sich in der vorliegenden Studie stimulusabhängige Synchronisationen neuronaler Aktivität im hochfrequenten Bereich über 100 Hz. Die entsprechenden Funktionen zeigen in diesem Bereich jedoch keinen monotonen Abfall, sondern weisen konsistent ein lokales Maximum über der Frequenz von 100 Hz auf. Die Analyse der Bikohärenz legt die Schlußfolgerung nahe, daß es sich bei diesem lokalen Maximum nicht lediglich um einen harmonischen Effekt tieffrequenterer oszillatorischer Phänomene handelt. Interessanterweise wurden solche sehr hochfrequenten Oszillationen, die als „ripples“ bezeichnet werden, kürzlich in der kortikalen Aktivität in verschiedenen natürlichen Vigilanzzuständen demonstriert (Grenier et al., 2001). Darüber hinaus wurde die Synchronisation solcher sehr hochfrequenten Oszillationen über eine kortikale Distanz von mehreren Millimeter demonstriert. Das Auftreten und die neuronalen Mechanismen solcher sehr hochfrequenten Oszillations-

und Synchronisationsphänomene ist in Untersuchungen am Hippokampus Gegenstand zahlreicher Studien gewesen (Draguhn et al., 2000; Draguhn et al., 1998; Schmitz et al., 2001; Traub et al., 1999). Diese Studien liefern deutliche Evidenzen dafür, daß im Hippokampus axo-axonale gap junctions eine wesentliche Rolle bei der Generierung solcher ripples spielen (Schmitz et al., 2001). Obwohl bislang keine direkten Evidenzen für solche axo-axonalen elektrischen Koppelungen zwischen kortikalen Neuronen vorliegen, konnte demonstriert werden, daß das Auftreten von ripples im Kortex von Katzen durch die Applikation des gap-junction Antagonisten Halothan, unterbunden wird (Grenier et al., 2001). Im Lichte dieser Befunde könnten die in dieser Untersuchung demonstrierten lokalen Maxima der sehr hochfrequenten neuronalen Synchronisation über 100 Hz das Korrelat solcher als ripples beschriebenen Oszillationen darstellen.

9.3 Implikationen der Befunde

Eine wichtige methodologische Schlußfolgerung aus den hier vorgestellten Ergebnissen betrifft die Auswahl von Frequenzbereichen im Studium stimulusabhängiger kortikaler Synchronisationsphänomene. So sollten, um das Signal-Rausch Verhältnis der untersuchten Signale zu verbessern, hohe Frequenzen von über 100 Hz berücksichtigt werden. Darüber hinaus bietet die Untersuchung von Synchronisationsphänomenen in einem breiten Frequenzband eine deutlich bessere Signalqualität, als die Analyse einzelner Frequenzen. Auch die untere Schwellenfrequenz des analysierten Frequenzbereichs sollte hoch genug gewählt werden. Insbesondere scheint es wenig sinnvoll, Analysen auf einen engen Frequenzbereich um die oft zitierte Frequenz von 40 Hz zu beschränken.

Die hier vorgestellten Befunde bestätigen, daß während visueller Stimulation auch im primären visuellen Kortex wacher sich möglichst natürlich verhaltender Versuchstiere maximale neuronale Synchronisationen im Bereich von etwa 40 – 50 Hz zu finden sind. Jedoch zeigt sich in dem verwendeten Paradigma eine überraschend breite Frequenzverteilung induzierter hochfrequenter Synchronisationen und ein distinktes tieffrequentes Band visuell induzierter Synchronisation. Darüber hinaus weisen diese Synchronisationsphänomene über einen sehr breiten Frequenzbereich eine Stimuluspezifität auf. Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung sowohl sehr tiefer, als auch hochfrequenter Bereiche über 100 Hz für eine umfassende Beschreibung und

Untersuchung oszillatorischer Synchronisation neuronaler Aktivität in der kortikalen Informationsverarbeitung.

Die hier demonstrierten Unterschiede der Frequenzverteilung neuronaler Synchronisationen zu anderen Studien legen den Schluß nahe, daß das verwendete Stimulationsparadigma einen starken Einfluß auf diese Synchronisationsphänomene haben könnte. Experimentelle Studien, welche die Korrelation der Aktivität einzelner Neurone mit Augenbewegungen untersuchten, stützen diese Hypothese (Martinez-Conde et al., 2000; Martinez-Conde et al., 2002). Insbesondere vor dem Hintergrund des Bemühens die Funktionsweise des wachen Kortex unter natürlichen Bedingungen zu verstehen, stellt die systematische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Augenbewegungen und neuronaler Synchronisation einen logischen nächsten experimentellen Schritt dar.

Welche Implikationen haben die vorgestellten Ergebnisse für die Hypothese der Bindung neuronaler Repräsentationen durch hochfrequente neuronale Synchronisation? Die demonstrierten Resultate zeigen zunächst, daß es im primären visuellen Kortex wacher sich verhaltender Tiere zu stimuluspezifischer hochfrequenter neuronaler Synchronisation kommt. Die Resultate legen zudem den Schluß nahe, daß diese neuronale Synchronisation wie hier etwa mit der Orientierung von Konturen jene Stimuluseigenschaften kodiert, welche auch durch die Feuerrate von Neuronen repräsentiert werden (Hubel und Wiesel, 1962). Einer sehr starken Form der Hypothese repräsentationaler Bindung durch Synchronisation, welche eine Dissoziation der durch Feuerraten und neuronale Synchronisation codierten Stimuluseigenschaften fordert, widersprechen somit die hier demonstrierten Befunde. Um die Hypothese einer Kodierung von relationalen Stimuluseigenschaften durch neuronale Synchronisation an wachen Katzen genauer zu untersuchen, müßten schließlich spezielle Stimulationsparadigmen in Anschlag gebracht werden, wie sie an anästhesierten Präparationen bereits eingesetzt wurden (Castelo-Branco et al., 2000; Gray et al., 1989).

9.4 Fazit und Ausblick

Ziel der in diesem Abschnitt der vorliegenden Arbeit dargestellten experimentellen Studie war es, die Synchronisation neuronaler Aktivität im visuellen System wacher sich verhaltender Tiere unter möglichst natürlichen Stimulationsbedingungen quantitativ zu untersuchen. Ein wichtiges Teilergebnis dieser Studie ist es, daß in dem hier

verwendeten experimentellen Paradigma die in anderen weniger natürlichen Paradigmen so zahlreich beschriebenen Synchronisationsphänomene grundsätzlich reproduziert werden können. Zudem zeigte die Parametrisierung dieser Synchronisationsphänomene grundlegende Übereinstimmungen mit Ergebnissen aus anderen experimentellen Paradigmen. So fand sich ähnlich wie in anästhesierten Präparationen beschrieben eine maximale durch visuelle Reize induzierte Synchronisation in einem Frequenzbereich von 40 – 50 Hz. Sowohl die Frequenzverteilung der induzierten Synchronisation als auch die Frequenzverteilung deren Stimuluspezifität zeigte im Gegensatz zu vorbeschriebenen Befunden jedoch einige deutliche Unterschiede. So zeigt sich daß unter natürlicheren Bedingungen durch visuelle Stimulation auch in ansonsten kaum berücksichtigten Frequenzbereichen über 100 Hz für Eigenschaften des präsentierten Stimulus spezifische neuronale Synchronisation induziert wird. Zudem findet sich ebenfalls stimuluspezifische Synchronisation neuronaler Aktivität in einem distinkten tieffrequenten Band. Die beiden im ersten Abschnitt dieser Arbeit vorgestellten Frequenzbänder neuronaler Synchronisation lassen sich somit am visuellen Kortex wacher sich verhaltender Tiere experimentell nachvollziehen.

Die hier vorgestellte Studie stellt einen ersten Schritt dar in Richtung der Entwicklung experimenteller elektrophysiologischer Paradigmen, welche versuchen die neuronale Aktivität im visuellen System von wachen Tieren unter möglichst natürlichen Bedingungen zu untersuchen. So bieten die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie einen wichtigen Ausgangs- und Vergleichspunkt für weiterführende Untersuchungen, die eine stärkere Annäherung an natürliche Bedingungen versuchen.

In der hier vorgestellten Studie wurden mit sinusoidalen Gratings die klassischen in visuellen Paradigmen eingesetzten Reize verwendet. Diese Stimuli sind durch eine sehr einfache Stimulusstatistik mit einer einzigen konstanten Raumfrequenz charakterisiert. Die Statistik natürlicher Stimuli hingegen zeichnet sich durch ein komplexes Raum- und Zeitspektrum sowie Korrelationen höherer Ordnung im Raum- und Zeitbereich aus. Als einen weiteren Schritt in Richtung natürlicher Versuchsbedingungen untersuchte eine kürzlich vorgestellte Studie, welche auf den hier vorgestellten Experimenten und Ergebnissen aufbaut, den Einfluß verschiedener statistischer Eigenschaften visueller Stimuli auf die neuronale Synchronisation im primären visuellen Kortex wacher Katzen (Kayser et al., 2003).

Eine weitere interessante Fragestellung, die sich aus den Ergebnissen der hier vorgestellten Studie ergibt ist die systematische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen natürlichen Augenbewegungen und neuronalen Synchronisationsphänomenen. Sowohl durch Bewegungen im Stimulusraum als auch durch ständige Augenbewegungen muß das visuelle System unter natürlichen Bedingungen sich ständig verändernde retinale Informationen verarbeiten. So ließe sich etwa in einem Paradigma, welches unter Verwendung natürlicher Stimuli eine kontinuierliche Registrierung der Augenbewegungen ermöglichte, der Zeitverlauf des dieses retinalen Bildes rekonstruieren. Die Synchronisation neuronaler Aktivität könnte so sowohl mit Augenbewegungen als auch mit dem retinalen Stimulus korreliert werden.

Das hier beschriebene experimentelle Paradigma bietet auch auf der Seite des Verhaltens einen Ausgangspunkt für weiterführende Paradigmen. So könnte etwa der Einfluß von Lernprozessen oder unterschiedlicher Verhaltensrelevanz auf neuronale Synchronisationsphänomene in Diskriminationsparadigmen weitergehend untersucht werden (von Stein et al., 2000).

Auf der Seite der Datenanalyse bieten die hier präsentierten Ergebnisse ebenfalls interessante Ausgangspunkte für weitergehende Untersuchungen. Welchen Einfluß etwa haben Stimuluseigenschaften oder aufgabenspezifische Parameter auf die Synchronisation zwischen verschiedenen Frequenzbändern? Findet sich eine Kovarianz zwischen der Synchronisation in verschiedenen Bändern oder der etwa der Phase einer tieffrequenten Oszillation mit der Amplitude hochfrequenter Synchronisationsphänomene (Steriade et al., 1996)?

Zusammenfassend demonstriert die hier vorgestellte Studie eine zumindest teilweise Übertragbarkeit der in weniger natürlichen Paradigmen beschriebenen neuronalen Synchronisationsphänomene auf wache, sich verhaltende Tiere. Die Anwendung eines objektiven Kriteriums, welches die Parametrisierung der Stimuluspezifität neuronaler Synchronisation ermöglicht, demonstriert eine überraschend breite und hohe Frequenzverteilung der stimuluspezifischen Synchronisation. Die vorgestellten Ergebnisse bieten eine Grundlage und Vergleichspunkt, für weiterführende experimentelle Studien, welche uns einem Verständnis der neuronalen Mechanismen eines unter natürlichen Bedingungen operierenden visuellen Systems näherbringen können.

10 Allgemeine Diskussion

Während in den beiden vorangegangenen Abschnitten eine getrennte Diskussion der jeweiligen Ergebnisse erfolgte, soll im folgenden Abschnitt versucht werden, diese Ergebnisse in einem gemeinsamen Modell kortikaler Informationsverarbeitung zusammenzuführen. Anschließend wird kurz ein experimentelles Paradigma skizziert, welches die Überprüfung eines solchen Modells ermöglicht. Abschließend werden aus dem vorgestellten Modell entsprechende experimentelle Hypothesen abgeleitet.

10.1 Bidirektionale Verarbeitung

Im Zentrum der im ersten Abschnitt dieser Arbeit vorgestellten Simulationen eines neuronalen Netzwerks steht das Konzept einer bidirektionalen kortikalen Informationsverarbeitung (Grossberg, 2000; Mumford, 1991; Ullman, 1995). Dieses Konzept steht im Kontrast zu klassischen Modellen einer rein seriellen Informationsverarbeitung, welche top-down gerichtete Einflüsse auf die Verarbeitung sensorischer Information unberücksichtigt lassen (Biederman, 1987; Oram und Perrett, 1994; Riesenhuber und Poggio, 1999). Im Gegensatz dazu kommt es in einem bidirektional arbeitenden System wie dem hier vorgestellten Modellnetzwerk zu einer ständigen Interaktion von gegensinnigen bottom-up und top-down gerichteten Informationsflüssen. Das hier vorgestellte Modell berücksichtigt die charakteristische laminäre Asymmetrie von top-down und bottom-up Projektionen (Felleman und Van Essen, 1991). Dieser anatomische Befund wird mit einer nichtlinearen somato-dendritischen Interaktion kombiniert und so ein plausibler neuronaler Mechanismus expliziert, der die Integration von bottom-up und top-down Information leisten könnte (Koch und Segev, 2000; Larkum und Zhu, 2002; Larkum et al., 1999; Larkum et al., 2001). Wie skaliert das hier vorgestellte Modell zweier Areale auf größere Netzwerke kortikaler Areale? Wie lassen sich die an dem simulierten Netzwerk demonstrierten Effekte von top-down Verbindungen und top-down Signalen im Kontext eines solchen komplexeren Systems interpretieren?

Mit dem hier untersuchten Netzwerk konnte gezeigt werden, wie sich die Aktivität eines Areals sowohl als kontinuierliche Funktion von bottom-up als auch von top-down Signalen darstellt. Betrachtet man die beiden hier simulierten Areale als in ein größeres hierarchisches Netzwerk von Arealen eingebunden, so entsprechen diese

bottom-up und top-down Signale jeweils synaptischen Eingängen eines oder mehrerer hierarchisch tiefer oder höher positionierter Areale. Eine wichtige Schlußfolgerung aus dem bidirektionalen Informationsfluß in dem hier vorgestellten Netzwerk betrifft die funktionelle Interpretation dieser Signale. So stellen die einem Areal zur Verfügung stehenden bottom-up Signale nicht lediglich die durch den Stimulus vollständig determinierten Repräsentationen des sensorischen Raums durch hierarchisch tiefere Areale dar. Vielmehr ist die Verarbeitung sensorischer Information in tieferen Arealen selbst wiederum durch top-down Signale beeinflusst. Bottom-up Verbindungen transportieren in einem solchen kortikalen Netzwerk also in einem terminologisch strengen Sinne nicht ausschließlich bottom-up Informationen, sondern das Produkt einer Integration von bottom-up und top-down Signalen in hierarchisch tieferen Arealen. Analog hierzu transportieren auch top-down Verbindungen nicht lediglich top-down Informationen, sondern das Produkt einer Integration von bottom-up und top-down Signalen in hierarchisch höheren Arealen.

In einem solchen bidirektionalen Modell generiert jedes Areal gemäß der Eigenschaften seiner rezeptiver Felder und somit seiner funktionellen Spezialisierung top-down Signale welche die für die Interpretation des Stimulusraums in tieferen Arealen genutzt werden können. Dieser Effekt, welcher bereits unabhängig von zusätzlichen top-down Signalen zu Stande kommt, wurde an dem hier simulierten Netzwerk demonstriert und mit dem Begriff „kooperative Verarbeitung“ bezeichnet. Eine solche kooperative Verarbeitung ist abhängig von der Übereinstimmung zwischen dem Stimulusraum und den Eigenschaften rezeptiver Felder insbesondere höherer kortikaler Areale. Top-down Prozesse wie etwa Aufmerksamkeit lassen sich in diesem Kontext als eine Beeinflussung der Aktivität kortikaler Areale durch zusätzliche top-down Signale beschreiben, die von anderen Arealen ausgehen, welche von visuellen Reizen weitgehend unabhängig sind. Abbildung 47 veranschaulicht diese Überlegung an Hand einer graphischen Darstellung.

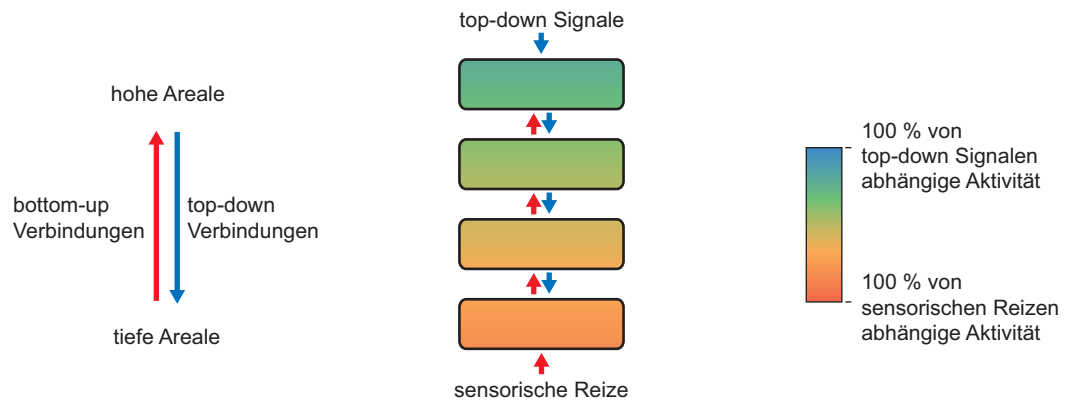


Abbildung 47 : Bidirektionale Verarbeitung. Die Farbe eines Areals repräsentiert den Anteil der durch sensorische Reize bzw. top-down Signale determinierten Aktivität eines Areals. Aufsteigend in der Hierarchie zeigt sich mit zunehmender synaptischer Entfernung von den sensorischen Rezeptoren eine Abnahme der stimulusabhängigen Aktivität zu Gunsten der durch top-down Signale determinierten Aktivität.

Dargestellt ist ein System hierarchisch gegliederter und reziprok verbundener kortikaler Areale. Der relative Anteil der durch den sensorischen Stimulus und top-down Signale determinierten Aktivität ist farblich gekennzeichnet. Durch den bidirektionalen Informationsfluß entlang der kortikalen Hierarchie zeigt die Aktivität aller Areale sowohl einen Einfluß des sensorischen Stimulus als auch von top-down Signalen. In der Hierarchie aufsteigend verschiebt sich das Verhältnis dieser beiden Signale zu Gunsten von top-down Signalen, da sich eine größere synaptische Distanz zu den primären sensorischen Rezeptoren ergibt. Sowohl elektrophysiologische Untersuchungen zu räumlicher visueller Aufmerksamkeit an Primaten (Desimone und Duncan, 1995; Luck et al., 1997) als auch fMRI-Studien an Menschen (Kastner et al., 1999) liefern experimentelle Befunde, die im Einklang mit einem solchen bidirektionalen Modell stehen. So zeigt sich in beiden experimentellen Paradigmen ein abnehmender Einfluß räumlicher visueller Aufmerksamkeit je tiefer in der Hierarchie des visuellen Systems gelegene Areale untersucht werden. Auch fMRI-Studien zu visueller Imagination demonstrieren mit in der Hierarchie absteigend geringeren Einflüssen von top-down Signalen experimentelle Befunde, die das hier vorgestellte Modell unterstützen (Goebel et al., 1998; Kosslyn et al., 1995; Le Bihan et al., 1993).

10.2 Adaptive bidirektionale Verarbeitung

Das hier vorgestellte Modell einer bidirektionalen Informationsverarbeitung bietet einen attraktiven Rahmen, wie die relative Gewichtung von sensorischer Information auf der einen Seite und top-down Signalen auf der anderen Seite adaptiv an den aktuellen behavioralen Kontext des Systems angepaßt werden kann. So kann das oben dargestellte Modell, in dem zunächst eine strikte Unterscheidung zwischen Arbeitsmodi ohne bzw. mit zusätzlichen top-down Signalen vorgenommen wurde, zu einem Modell erweitert werden, in dem für die Verarbeitung sensorischer Information ein Kontinuum von Arbeitsmodi zur Verfügung steht, welche eine graduelle Gewichtung des Stimulusraums gegenüber top-down Signalen ermöglicht.

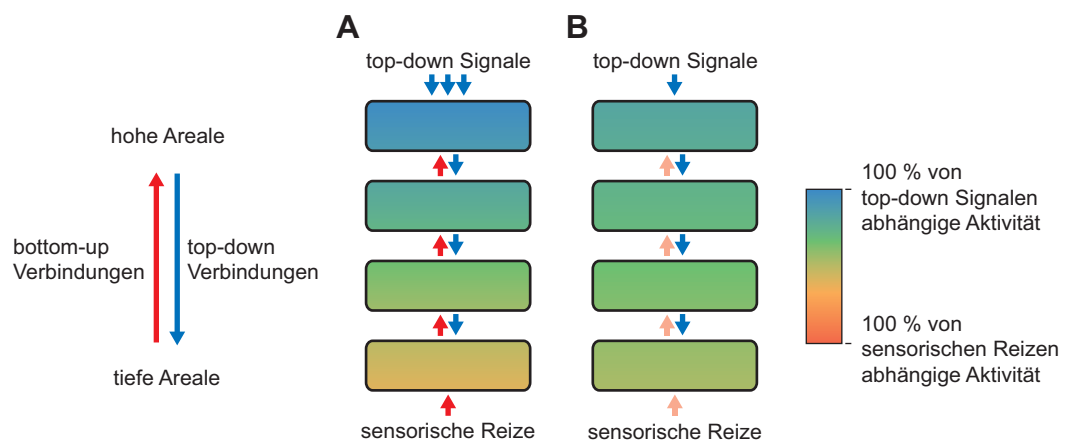


Abbildung 48 : Adaptive bidirektionale Verarbeitung. A : Durch stärkere top-down Signale wird die Verarbeitung entlang der kortikalen Hierarchie zu Gunsten dieser top-down Signale verschoben. B : Eine Modulation des relativen Einfluß von top-down und bottom-up Verbindungen auf die Aktivität kortikaler Areale führt ebenfalls zu einer Verschiebung der Aktivität zu Gunsten von top-down Signalen.

In Abbildung 48 sind zwei mögliche Mechanismen einer solchen Adaptation graphisch dargestellt. In Abbildung 48A ist die Stärke der top-down Signale im Vergleich zu dem in Abbildung 47 dargestellten Fall erhöht worden. In Abbildung 48B wurde der relative Einfluß von bottom-up und top-down Projektionen auf die einzelnen Areale zu Gunsten der top-down Projektionen verschoben. In beiden Fällen ergibt sich entlang der kortikalen Hierarchie eine Verschiebung der Aktivität zu Gunsten von top-down Signalen. Im Vergleich zu dem in Abbildung 47 dargestellten Szenario, ist nun auch die Aktivität in tiefen, rezeptornahen Arealen stärker durch top-down Signale als durch den sensorischen Stimulus determiniert. Kognitive Korrelate für eine solche

adaptive Anpassung des Arbeitsmodus sind etwa unterschiedlich starke selektive Aufmerksamkeitsprozesse, die Imagination sensorischer Inhalte oder als extreme Form der top-down Verarbeitung die Halluzination sensorischer Reize. Insbesondere fMRI Untersuchungen an Menschen liefern experimentelle Evidenzen, die im Einklang mit dem hier beschriebenen Modell einer adaptiven bidirektionalen Verarbeitung stehen. So wurde in einer Studie parametrisch der Zusammenhang zwischen kortikaler Aktivität in frühen visuellen Arealen und der Leistung der Probanden in einer sehr schwierigen visuellen Entdeckungsaufgabe untersucht (Ress et al., 2000). Hier zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen neuronaler Aktivität in den frühen visuellen Arealen V1, V2 und V3 und der Leistung der Probanden. Auch wenn die Aufmerksamkeit in diesem Paradigma keine explizit kontrollierte experimentelle Variable darstellte, so ist die Annahme sehr plausibel, daß die unterschiedliche Leistung der Probanden Ausdruck einer über Versuchswiederholungen fluktuierenden, unterschiedlich starken visuellen Aufmerksamkeit ist. Unter dieser Annahme demonstriert dieses Experiment also entsprechend dem hier vorgestellten Modell einen von der Stärke von top-down Signalen abhängigen Einfluß dieser Signale auf die neuronale Aktivität in hierarchisch tiefen sensorischen Arealen. Verschiedene fMRI-Studien zu Halluzinationen in unterschiedlichen sensorischen Modalitäten demonstrieren eine Abhängigkeit der Aktivität in tiefen sensorischen Arealen von halluzinierten sensorischen Perzepten (Dierks et al., 1999; Weiss und Heckers, 1999). In dem hier vorgestellten Modell könnte solch ein halluzinatorischer Zustand als pathologische Übergewichtung von top-down Signalen gemäß der in Abbildung 48 exemplifizierten Modulation bidirektionaler Informationsverarbeitung verstanden werden.

Das im ersten Abschnitt dieser Arbeit vorgestellte Modell verweist mit dem vorgeschlagenen neuronalen Mechanismus einer Integration von top-down und bottom-up Signalen zudem auf mögliche neuronale Mechanismen für eine adaptive Modulation der bidirektionalen Verarbeitung. So zeigen experimentelle Befunde, daß die nichtlineare Interaktion zwischen Soma und apikalem Dendriten von der zeitlichen Korrelation der Aktivität dieser Kompartimente im Bereich nur weniger Millisekunden abhängig ist (Larkum et al., 1999). Zudem kann diese Interaktion durch inhibitorische synaptische Signale unterdrücken werden (Larkum et al., 1999; Larkum et al., 2001). Das Zurücklaufen somatischer Aktionspotentiale wiederum, welches einen notwendigen Bestandteil dieser Interaktion ausmacht, kann durch muskarinische synaptische

Eingänge moduliert werden (Tsubokawa und Ross, 1997). Entsprechend würde eine Steigerung der zeitlichen Korrelation zwischen bottom-up und top-down Signalen und eine verminderte Inhibition oder erhöhter muskarinischer Input zu einem stärkeren Einfluß der am apikalen Dendriten anliegenden top-down Signale auf die somatische Aktivität führen. Dies würde zu einer Verschiebung der relativen Gewichtung von bottom-up und top-down Projektionen führen wie sie in Abbildung 48B skizziert ist.

10.3 top-down Verarbeitung und neuronale Synchronisation

Im Zentrum der im zweiten Abschnitt dieser Arbeit präsentierten experimentellen Studie steht die Idee der Synchronisation neuronaler Aktivität als eines funktionell relevanten Codes kortikaler Informationsverarbeitung. Mit den hier präsentierten Experimenten konnte gezeigt werden, daß sich die in zahlreichen Untersuchungen an anästhesierten Präparationen demonstrierte hochfrequente oszillatorische Synchronisation neuronaler Aktivität (Gray et al., 1989; Singer, 1999; Singer und Gray, 1995) auch im visuellen System wacher Katzen unter vergleichsweise natürlichen Bedingungen wiederfindet. Darüber hinaus wurde demonstriert, daß die Stimuluspezifität dieser Synchronisationsphänomene unter den hier verwendeten Versuchsbedingungen eine charakteristische Frequenzverteilung aufweist. So findet sich im hochfrequenten Bereich eine im Vergleich zu anderen Studien überraschend breite und hochfrequente Verteilung. Zudem zeigt sich eine hohe Stimuluspezifität oszillatorischer neuronaler Synchronisation in einem distinkten tieffrequenten Frequenzband.

Für die funktionelle Bedeutung solcher neuronaler Synchronisation, also die Frage welche Information durch solche Synchronisation codiert wird, lassen sich zwei wichtige Hypothesen unterscheiden. Gemäß einer ersten Hypothese kodiert die Synchronisation in Analogie zu den Feuerraten kortikaler Neurone Stimuluseigenschaften gemäß der funktionellen Spezialisierung kortikaler Areale (Abeles et al., 1993; Abeles, 1991; Prut et al., 1998). Gemäß einer zweiten besonders kontrovers diskutierten Hypothese kodiert die Synchronisation kortikaler Neurone relationale Eigenschaften des Stimulus wie etwa die Objektzugehörigkeit einzelner Stimuluskomponenten (Singer, 1999; Singer und Gray, 1995; von der Malsburg, 1981). Die hier demonstrierte frequenz- und orientierungsspezifische Synchronisation neuronaler Aktivität liefert eine positive Evidenz für die erste vorgestellte Hypothese, während sie auf Grund des verwendeten experimentellen Paradigmas keine Aussage über die zweite

Hypothese ermöglicht. Wie läßt sich die Idee eines neuronalen Synchronisationscodes in das oben skizzierte Modell einer adaptiven bidirektionalen Informationsverarbeitung integrieren?

Um diese Frage zu beantworten, ist es sinnvoll, sich vor Augen zu führen, welche Annahme beiden oben dargestellten Hypothesen über die funktionelle Bedeutung neuronaler Synchronisation zu Grunde liegt. Gemäß dieser Annahme wird die Salienz neuronaler Repräsentationen durch die verstärkte Synchronisation einer entsprechenden Gruppe von Neuronen erhöht, da zeitliche korrelierte präsynaptische Aktivität im Vergleich zu zeitlich unkorrelierter Aktivität einen stärkeren Einfluß auf postsynaptische Neurone hat. Mittlerweile liegen zahlreiche theoretische wie auch experimentelle Ergebnisse vor, die diese zentrale Idee der Salienzverstärkung neuronaler Repräsentationen durch Synchronisation unterstützen (Alonso et al., 1996; Ariav et al., 2003; König et al., 1996; Reyes, 2003; Softky, 1994). Vor dem Hintergrund dieser allgemeinen Interpretation der funktionellen Rolle neuronaler Synchronisation wird deutlich, daß die Modulation der Verteilung neuronaler Synchronisation sowohl innerhalb kortikaler Areale als auch zwischen Neuronenpopulationen verschiedener Areale einen attraktiven neuronalen Mechanismus für top-down Einflüsse auf die Verarbeitung sensorischer Information darstellt. In dem oben vorgestellten Modell bidirektionaler Verarbeitung wurde generell der Begriff einer von bottom-up und top-down Signalen abhängigen neuronalen Aktivität gebraucht. Gemäß der Idee eines Synchronisationscodes werden mit diesem allgemeinen Begriff neuronaler Aktivität nicht lediglich Aktivierungsmuster im Sinne mittlerer neuronaler Feuerraten, sondern auch spezifische Synchronisationsmuster kortikaler Neurone beschrieben (Engel et al., 2001).

Die von sensorischen Stimuli abhängigen Synchronisationsmuster eines kortikalen Areals werden in einem solchen Modell primär durch die Architektur lateraler intraarealer Projektionen determiniert. Diese Muster wiederum werden durch top-down Signale moduliert, indem synchrone synaptische Eingänge die zeitliche Korrelation der Aktionspotentiale einer Gruppe von Neuronen verstärken. So könnte über top-down Projektionen in den apikalen Dendriten hierarchisch tiefer gelegener Neurone ein spezifisches Muster synchroner Membranpotentialoszillationen induziert werden. Durch die zeitliche Selektivität der somato-dendritischen Interaktion würden diese durch top-down Signale modulierten Oszillationen eine sowohl räumliche als auch

zeitliche Schablone für die synchrone somatische Aktivität der Neurone eines tieferen kortikalen Areals darstellen. Durch die Reziprozität interarealer Projektionen werden die Synchronisationsmuster neuronaler Aktivität in einem bidirektionalen Modell über mehrere hierarchische Stufen sowohl auf tiefere als auch höhere kortikale Areale übertragen werden. Dieses Konzept einer top-down Modulation der Synchronisation neuronaler Aktivität wird in Abbildung 49 an einem stark vereinfachten Modell räumlicher visueller Aufmerksamkeit expliziert.

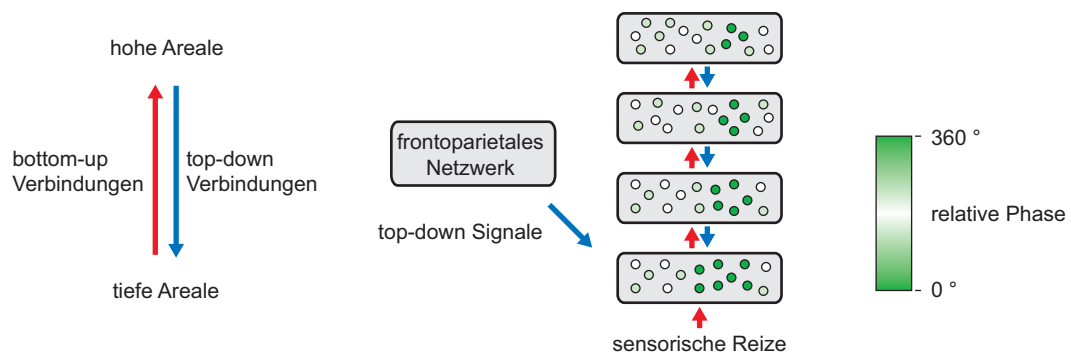


Abbildung 49 : Top-down Verarbeitung und neuronale Synchronisation am Beispiel räumlicher visueller Aufmerksamkeit. Durch topographisch selektive top-down Signale eines frontoparietalen Netzwerks kortikaler Areale wird die Aktivität spezifischer neuronaler Subpopulationen, welche im retinotopen Fokus visueller Aufmerksamkeit liegen, synchronisiert.

Dargestellt ist eine reziprok verbundene Hierarchie visueller Areale. Top-down Signale aus einem frontoparietalen Netzwerk aufmerksamkeitskontrollierender Areale induzieren ein topographisch selektives Muster neuronaler Synchronisation in einem tiefen visuellen Areal. Dieses Synchronisationsmuster faszilitiert die neuronale Repräsentation des entsprechenden im Aufmerksamkeitsfokus befindlichen Bereichs des visuellen Feldes. Das topographisch spezifische Muster neuronaler Synchronisation breitet sich entlang der kortikalen Hierarchie auf weitere Areale aus (Crick und Koch, 1990). Die Beteiligung eines frontoparietalen Netzwerks kortikaler Areale an der Kontrolle räumlicher visueller Aufmerksamkeit wird durch mehrere fMRI-Studien an Menschen nahegelegt (Corbetta und Shulman, 2002; Donner et al., 2002). Eine am visuellen Kortex wacher Affen durchgeführte elektrophysiologische Studie liefert experimentelle Befunde, welche das hier vorgestellte Modell von top-down Effekten auf die Synchronisation neuronaler Aktivität unterstützen (Fries et al., 2001). So zeigt diese Studie einen lokalen Anstieg hochfrequenter oszillatorischer Synchronisation

von Neuronen, dessen rezeptives Feld im räumlichen Fokus visueller Aufmerksamkeit liegt.

Eine weitere elektrophysiologische Studie am Kortex wacher Affen liefert experimentelle Evidenzen für das hier vorgestellte Modell (Steinmetz et al., 2000). So konnte in dieser Studie gezeigt werden, daß die Synchronisation zwischen Neuronen des sekundären somatosensorischen Kortex stärker ist, wenn die Aufmerksamkeit auf eine taktile Aufgabe gerichtet wird, als wenn die Aufmerksamkeit auf die visuelle Modalität gerichtet wird.

Das hier vorgestellte Modell bietet einen attraktiven Interpretationsrahmen für ein weiteres klassisches Experiment zur Synchronisation neuronaler Aktivität in der Verarbeitung sensorischer Reize (Rodriguez et al., 1999). In dieser EEG-Untersuchung an Menschen wurde den Probanden entweder ein als Gesicht wahrgenommener visueller Stimulus, oder ein entsprechender vertikal gespiegelter Stimulus, der nicht als Gesicht wahrgenommen wird, präsentiert. Es zeigt sich, daß die hochfrequente oscillatorische Synchronisation hirnelektrischer Potentiale in den Versuchsbedingungen stärker ist, in denen von den Probanden ein Gesicht wahrgenommen wird. Da sich die Stimuli durch die Rotation kaum in ihrer Statistik unterscheiden und der Effekt auf die Synchronisation mit einer Latenz von etwa 200 ms vergleichsweise spät nach der Präsentation des Stimulus einsetzt, scheint es plausibel anzunehmen, daß die unterschiedliche neuronale Synchronisation in beiden Versuchsbedingungen nicht Ausdruck stimulusgetriebener lateraler Interaktionen in frühen visuellen Areale ist. Vielmehr könnte der in diesem Experiment demonstrierte Effekt mit dem hier skizzierten Modell als durch eine kooperative Verarbeitung sensorischer Information induzierte Synchronisation neuronaler Aktivität verstanden werden. Da von den Probanden in beiden Versuchsbedingungen die gleiche Aufgabe bearbeitet wurde, können unterschiedliche zusätzliche top-down Signale als Grund für die unterschiedliche neuronale Synchronisation ausgeschlossen werden. Die Wahrnehmung der Gesichter in einer Versuchsbedingung könnte mit der Aktivierung gesichtsspezifischer hierarchisch hoher visueller Areale wie dem fusiformen Gesichtsareal FFA korrelieren. Durch die Aktivierung von FFA würden im Sinne des hier vorgestellten Modells interne top-down Signale generiert, welche zu einer spezifischen Synchronisation neuronaler Populationen in tieferen visuellen Arealen führen könnte.

Zusammenfassend wurde ausgehend von den Ergebnissen der beiden in dieser Arbeit beschriebenen Studien ein Modell skizziert, welches das Konzept einer adaptiven bidirektionalen Informationsverarbeitung mit der Idee der Kodierung durch Synchronisation neuronaler Aktivität zusammenführt. Es wurden verschiedene experimentelle Evidenzen angeführt, die für die Plausibilität eines solchen Modells sprechen.

10.4 Experimentelle Vorhersagen des Modells

Aus dem vorausgehend dargestellten Modell lassen sich mehrere experimentelle Hypothesen ableiten, die einer experimentellen Überprüfung zugänglich sind:

- *Neuronale Synchronisation durch kooperative Verarbeitung:* Die Synchronisation neuronaler Aktivität in tiefen sensorischen Arealen sollte positiv mit der Aktivierung höherer Areale korreliert sein. Dies sollte insbesondere für Stimuli gelten, welche auf Grund ihrer Statistik und der Eigenschaften rezeptiver Felder tiefer Areale keine differentielle Aktivierung dieser tiefen Areale erwarten lassen.
- *Top-down Signale durch kooperative Verarbeitung:* Die Richtung der Interaktion zwischen hierarchisch hohen und tiefen kortikalen Arealen sollte im Falle der Aktivierung hoher Areale stärker top-down gerichtet sein als für Stimuli, welche zu einer schwächeren Aktivierung hoher Areale führen.
- *Neuronale Synchronisation durch zusätzliche top-down Signale:* Eine experimentelle Aufgabe, welche eine verstärkte selektive Aufmerksamkeit erfordert, sollte selektiv die neuronale Aktivität in hohen Arealen und die neuronale Synchronisation in tiefen visuellen Arealen verstärken.
- *Top-down Verarbeitung durch zusätzliche top-down Signale:* Selektive Aufmerksamkeit sollte die top-down gerichtete Interaktion zwischen hohen und tiefen visuellen Arealen verstärken.

Zusammenfassend lassen sich aus dem hier vorgestellten Modell einer adaptiven bidirektionalen Informationsverarbeitung zahlreiche interessante Hypothesen ableiten, deren experimentelle Testung im Rahmen derzeitiger technischer Möglichkeiten liegt. Die Plausibilisierung oder Falsifizierung der aus den hier vorgestellten Studien

abgeleiteten Hypothesen stellt einen attraktiven Schritt auf dem Weg zu einem besseren Verständnis der Interaktion bottom-up und top-down gerichteter Prozesse neuronaler Informationsverarbeitung dar.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist in zwei Abschnitte gegliedert. Im ersten Abschnitt wird an Hand numerischer Simulationen eines neuronalen Netzwerks der Einfluß biophysikalischer Eigenschaften kortikaler Neurone auf die Verarbeitung sensorischer Reize untersucht. Im zweiten Abschnitt wird ein elektrophysiologisches Experiment am visuellen Kortex wacher Katzen beschrieben. Im Zentrum dieses Experiments steht die quantitative Charakterisierung oszillatorischer Synchronisation der Aktivität kortikaler Neurone in einem wachen, sich natürlich verhaltenden kognitiven System.

Die Wahrnehmung der Umwelt ist kein vollständig durch sensorische Reize determinierter unidirektionaler Prozeß, sondern wird stark durch von diesen Reizen unabhängige Zustände des Gehirns beeinflusst. So spielen etwa Aufmerksamkeitsprozesse, Erwartungen oder vergangene Erfahrungen eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung sensorischer Information. Den Fortschritten in unserem Verständnis „bottom-up“ gerichteter, also von externen Reizen abhängiger, Informationsverarbeitung steht ein vergleichsweise schlechtes Verständnis der neuronalen Grundlagen „top-down“ gerichteter Verarbeitungsprozesse gegenüber. Welche neuronalen Mechanismen liegen der Integration von bottom-up und top-down gerichteter Verarbeitung sensorischer Information zu Grunde? Welche Rolle spielen hierbei biophysikalische Eigenschaften kortikaler Neurone?

Um diese Fragen zu untersuchen wurde im ersten Teil dieser Arbeit ein neuronales Netzwerk zweier vereinfachter kortikaler Areale numerisch simuliert. Dieses Netzwerk berücksichtigt hierbei jüngste zellphysiologische Befunde, welche die stark asymmetrischen funktionellen Eigenschaften kortikaler Neurone unterstreichen. So wurde demonstriert, daß Soma und apikaler Dendrit kortikaler Pyramidenzellen in nichtlinearer, multiplikativer Form interagieren. Diese Befunde werden in dem simulierten Netzwerk mit der bekannten laminären Asymmetrie interarealer Projektionen zusammengeführt. An Hand numerischer Simulationen wurde das Verhalten des Netzwerks unter Einfluß verschiedener sensorischer Stimuli und top-down Signale analysiert. Durch das verwendete neuronale Modell kann die Aktivität des Netzwerks mit einer hohen zeitlichen Auflösung studiert werden. Das simulierte Netzwerk repliziert zentrale neurophysiologische Befunde: 1) Top-down Signale erhöhen die Feuer-raten der Neurone in dem hierarchisch hohen wie auch tiefen simulierten kortikalen

Areal. In dem rezeptorfernen hohen Areal zeigt sich ein stärkerer Einfluß von top-down Signalen als in dem hierarchisch tieferen Areal 2) Werden simultan mehrere konkurrierende sensorische Reize präsentiert, so wird die Verarbeitung dieser Stimuli durch selektive top-down Signale entlang der kortikalen Hierarchie zu Gunsten des so faszilierten Reizes moduliert. 3) Im Vergleich zu einer rein unidirektionalen Netzwerkarchitektur demonstriert das reziprok konnektierte Netzwerk eine „kooperative Verarbeitung“ sensorischer Information, bei der es zu einem bidirektionalen Informationsfluß zwischen Arealen unterschiedlicher hierarchischer Ebenen kommt. Diese kooperative Verarbeitung führt gemeinsam mit der implementierten nichtlinearen somato-dendritischen Interaktion zu neuronalen Salvenentladungen, die ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis aufweisen.

Das simulierte Netzwerk demonstriert, welche zentrale Rolle die komplexen nichtlinearen Eigenschaften kortikaler Neurone bei der Integration bottom-up und top-down gerichteter Verarbeitung sensorischer Information spielen. Das beschriebene Netzwerkmodell wird hierbei durch zahlreiche experimentelle Evidenzen gestützt.

Die oszillatorische Synchronisation kortikaler Neurone steht im Mittelpunkt der im zweiten Abschnitt vorgestellten experimentellen elektrophysiologischen Studie. Das große neurowissenschaftliche Interesse an der zeitlichen Struktur neuronaler Aktivität liegt insbesondere in der kontrovers diskutierten Hypothese eines „Synchronisationscodes“ begründet. Hiernach wird Information nicht nur durch die Feuerraten kortikaler Neurone, sondern auch durch die Synchronisation der Aktionspotentiale einer Neuronenpopulation codiert. Im Kontext dieser Hypothese wurde insbesondere die hochfrequente neuronale Synchronisation im Gamma-Frequenzbereich (>30 Hz) in verschiedenen Spezies und experimentellen Paradigmen untersucht. Ein Großteil dieser Studien wurde jedoch an anästhesierten Versuchstieren durchgeführt, was die Übertragbarkeit der Befunde auf wache Gehirne stark einschränkt. Zudem zeigt sich eine hohe Variabilität der untersuchten Frequenzbänder, so daß die Subsummierung der beschriebenen Synchronisationsphänomene unter den plakativen Begriff „Gamma-Synchronisation“ zweifelhaft erscheint. Finden sich die in anästhesierten Versuchstieren beschriebenen Synchronisationsphänomene auch in wachen, sich unter möglichst natürlichen Bedingungen verhaltenden Tieren wieder? Gelingt es, an Hand eines objektiven Kriteriums ein funktionelles Frequenzband dieser Synchronisation kortikaler Aktivität zu definieren?

Um diese Fragen zu beantworten, wurde mittels chronisch intrakortikal implantierter Mikroelektroden die neuronale Aktivität im primären visuellen Kortex wacher sich verhaltender Katzen untersucht. In einem dem natürlichen Verhalten der Tiere angepaßten visuellen Stimulationsparadigma wurden die neuronalen Antworten auf Konturen verschiedener Orientierungen analysiert. Um ein objektives, funktionelles Band neuronaler Synchronisation zu definieren, wurde ein Index entwickelt, welcher quantifiziert, wie gut die frequenzspezifische Synchronisation neuronaler Aktivität Eigenschaften des präsentierten visuellen Stimulus reflektiert. Die Analyse der simultan abgeleiteten lokalen Feld- und Aktionspotentiale ergab folgende Befunde: 1) Die visuelle Stimulation induziert einen breitbandigen hochfrequenten Anstieg neuronaler Synchronisation. Die maximalen relativen Antworten der Synchronisation liegen in Übereinstimmung mit Studien an anästhesierten Versuchstieren in einem Frequenzbereich von etwa 40 – 50 Hz. Im Gegensatz zu diesen Studien zeigt sich in dem hier verwendeten experimentellen Paradigma jedoch eine überraschend breitbandige Verteilung mit einem flachen Abfall der Synchronisation im Bereich über 100 Hz. 2) Die Analyse einzelner Versuchswiederholungen offenbart eine hohe Frequenzvariabilität der visuell induzierten neuronalen Synchronisation. 3) Die funktionelle Spezifität neuronaler Synchronisation zeigt eine überraschend breite Frequenzverteilung bis in hochfrequente Bereiche über 100 Hz. 4) Durch Anwendung des Index auf kontinuierliche Frequenzbänder wird ein funktionelles Band hochfrequenter neuronaler Synchronisation abgeleitet, welches sich von etwa 45 Hz bis deutlich über 100 Hz erstreckt. 5) Eine Analyse der frequenzspezifischen Synchronisation zwischen lokalem Feldpotential und Aktionspotentialen bestätigt diese Befunde.

Diese Ergebnisse stützen die Übertragbarkeit der Befunde einer großen Anzahl von an anästhesierten Katzen durchgeführten Studien auf wache Tiere. Jedoch demonstrieren die Messungen an wachen sich unter vergleichsweise natürlichen Bedingungen verhaltenden Tieren und die Anwendung eines objektiven Kriteriums der Stimuluspezifität neuronaler Synchronisation deren überraschend breite Frequenzverteilung, die im hochfrequenten Bereich weit über die üblicherweise untersuchten Frequenzbänder hinausreicht. Neben wichtigen methodologischen Implikationen sprechen die Befunde gegen die Hypothese hochfrequenter kortikaler Synchronisation als einem schmalbandigen statischen Phänomen.

Literaturverzeichnis

- Abeles, M.; Bergman, H.; Margalit, E. und Vaadia, E. (1993): Spatiotemporal firing patterns in the frontal cortex of behaving monkeys, J Neurophysiol 70 [4], Seite 1629-38.
- Abeles, Moshe (1982): Local cortical circuits : an electrophysiological study, Studies of brain function ; v. 6, Springer-Verlag, Berlin ; New York, ISBN: 0387110348 (U.S.).
- Abeles, Moshe (1991): Corticonics : neural circuits of the cerebral cortex, Cambridge University Press, Cambridge ; New York, ISBN: 0521374766 (hardback) 0521376173 (pbk.).
- Adelson, E. H. (1993): Perceptual organization and the judgment of brightness, Science 262 [5142], Seite 2042-4.
- Adrian (1928): The basis of sensation, the action of the sense organs, W. W. Norton & company inc., New York,.
- Aloimonos, Y. und Rosenfeld, A. (1991): Computer vision, Science 253 [5025], Seite 1249-54.
- Alonso, J. M.; Usrey, W. M. und Reid, R. C. (1996): Precisely correlated firing in cells of the lateral geniculate nucleus, Nature 383 [6603], Seite 815-9.
- Ariav, G.; Polsky, A. und Schiller, J. (2003): Submillisecond precision of the input-output transformation function mediated by fast sodium dendritic spikes in basal dendrites of CA1 pyramidal neurons, J Neurosci 23 [21], Seite 7750-8.
- Bar, M. und Ullman, S. (1996): Spatial context in recognition, Perception 25 [3], Seite 343-52.
- Barlow, H. B. (1972): Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology?, Perception 1 [4], Seite 371-94.
- Bernasconi, C. und König, P. (1999): On the directionality of cortical interactions studied by structural analysis of electrophysiological recordings, Biol Cybern 81 [3], Seite 199-210.
- Biederman, I. (1987): Recognition-by-components: a theory of human image understanding, Psychol Rev 94 [2], Seite 115-47.

- Bisley, J. W. und Goldberg, M. E. (2003): Neuronal activity in the lateral intraparietal area and spatial attention, *Science* 299 [5603], Seite 81-6.
- Brosch, M.; Bauer, R. und Eckhorn, R. (1997): Stimulus-dependent modulations of correlated high-frequency oscillations in cat visual cortex, *Cereb Cortex* 7 [1], Seite 70-6.
- Budd, J. M. (1998): Extrastriate feedback to primary visual cortex in primates: a quantitative analysis of connectivity, *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 265 [1400], Seite 1037-44.
- Buzsaki, G. und Kandel, A. (1998): Somadendritic backpropagation of action potentials in cortical pyramidal cells of the awake rat, *J Neurophysiol* 79 [3], Seite 1587-91.
- Buzsaki, G.; Penttonen, M.; Nadasdy, Z. und Bragin, A. (1996): Pattern and inhibition-dependent invasion of pyramidal cell dendrites by fast spikes in the hippocampus in vivo, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 [18], Seite 9921-5.
- Carpenter, G. und Grossberg, S. (1987): A massively parallel architecture for a self-organizing neural pattern recognition machine, *Comp Vision Graphics Image Proc* 37, Seite 54-115.
- Castelo-Branco, M.; Göbel, R.; Neuenschwander, S. und Singer, W. (2000): Neural synchrony correlates with surface segregation rules, *Nature* 405 [6787], Seite 685-9.
- Chrobak, J. J. und Buzsaki, G. (1998): Gamma oscillations in the entorhinal cortex of the freely behaving rat, *J Neurosci* 18 [1], Seite 388-98.
- Clark, A. (1999): An embodied cognitive science?, *Trends Cogn Sci* 3 [9], Seite 345-351.
- Connors, B. W. (1992): GABAA- and GABAB-mediated processes in visual cortex, *Prog Brain Res* 90, Seite 335-48.
- Corbetta, M. und Shulman, G. L. (2002): Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain, *Nat Rev Neurosci* 3 [3], Seite 201-15.
- Crick, F. und Koch, C. (1990): Towards a neurobiological theory of consciousness, *Seminar in the Neurosciences* 2, Seite 263-275.

- de Oliveira, S. C.; Thiele, A. und Hoffmann, K. P. (1997): Synchronization of neuronal activity during stimulus expectation in a direction discrimination task, *J Neurosci* 17 [23], Seite 9248-60.
- deCharms, R. C. und Merzenich, M. M. (1996): Primary cortical representation of sounds by the coordination of action-potential timing, *Nature* 381 [6583], Seite 610-3.
- deCharms, R. C. und Zador, A. (2000): Neural representation and the cortical code, *Annu Rev Neurosci* 23, Seite 613-47.
- Desimone, R. und Duncan, J. (1995): Neural mechanisms of selective visual attention, *Annu Rev Neurosci* 18, Seite 193-222.
- Destexhe, A.; Contreras, D. und Steriade, M. (1999): Spatiotemporal analysis of local field potentials and unit discharges in cat cerebral cortex during natural wake and sleep states, *J Neurosci* 19 [11], Seite 4595-608.
- DeYoe, E. A. und Van Essen, D. C. (1988): Concurrent processing streams in monkey visual cortex, *Trends Neurosci* 11 [5], Seite 219-26.
- Dierks, T.; Linden, D. E.; Jandl, M.; Formisano, E.; Göbel, R.; Lanfermann, H. und Singer, W. (1999): Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations, *Neuron* 22 [3], Seite 615-21.
- Diesmann, M.; Gewaltig, M. O. und Aertsen, A. (1999): Stable propagation of synchronous spiking in cortical neural networks, *Nature* 402 [6761], Seite 529-33.
- Donner, T. H.; Kettermann, A.; Diesch, E.; Ostendorf, F.; Villringer, A. und Brandt, S. A. (2002): Visual feature and conjunction searches of equal difficulty engage only partially overlapping frontoparietal networks, *Neuroimage* 15 [1], Seite 16-25.
- Downing, C. J. (1988): Expectancy and visual-spatial attention: effects on perceptual quality, *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 14 [2], Seite 188-202.
- Draguhn, A.; Traub, R. D.; Bibbig, A. und Schmitz, D. (2000): Ripple (approximately 200-Hz) oscillations in temporal structures, *J Clin Neurophysiol* 17 [4], Seite 361-76.
- Draguhn, A.; Traub, R. D.; Schmitz, D. und Jefferys, J. G. (1998): Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro, *Nature* 394 [6689], Seite 189-92.

- Driver, J. und Spence, C. (1998): Crossmodal attention, *Curr Opin Neurobiol* 8 [2], Seite 245-53.
- Eckhorn, R. (1994): Oscillatory and non-oscillatory synchronizations in the visual cortex and their possible roles in associations of visual features, *Prog Brain Res* 102, Seite 405-26.
- Edelman, Gerald M. (1989): The remembered present : a biological theory of consciousness, Basic Books, New York, ISBN: 046506910X.
- Engel, A. K.; Fries, P. und Singer, W. (2001): Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing, *Nat Rev Neurosci* 2 [10], Seite 704-16.
- Engel, A. K.; König, P.; Gray, C. M. und Singer, W. (1990): Stimulus-Dependent Neuronal Oscillations in Cat Visual Cortex: Inter-Columnar Interaction as Determined by Cross-Correlation Analysis, *Eur J Neurosci* 2 [7], Seite 588-606.
- Engel, A. K.; König, P.; Kreiter, A. K. und Singer, W. (1991a): Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex, *Science* 252 [5010], Seite 1177-9.
- Engel, A. K.; König, P. und Singer, W. (1991b): Direct physiological evidence for scene segmentation by temporal coding, *Proc Natl Acad Sci U S A* 88 [20], Seite 9136-40.
- Engel, A. K.; Roelfsema, P. R.; Fries, P.; Brecht, M. und Singer, W. (1997): Role of the temporal domain for response selection and perceptual binding, *Cereb Cortex* 7 [6], Seite 571-82.
- Fell, J.; Klaver, P.; Lehnertz, K.; Grunwald, T.; Schaller, C.; Elger, C. E. und Fernandez, G. (2001): Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling, *Nat Neurosci* 4 [12], Seite 1259-64.
- Felleman, D. J. und Van Essen, D. C. (1991): Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex, *Cereb Cortex* 1 [1], Seite 1-47.
- Finkel, L. H. und Edelman, G. M. (1989): Integration of distributed cortical systems by reentry: a computer simulation of interactive functionally segregated visual areas, *J Neurosci* 9 [9], Seite 3188-208.
- Frien, A.; Eckhorn, R.; Bauer, R.; Woelbern, T. und Kehr, H. (1994): Stimulus-specific fast oscillations at zero phase between visual areas V1 and V2 of awake monkey, *Neuroreport* 5 [17], Seite 2273-7.

- Fries, P.; Reynolds, J. H.; Rorie, A. E. und Desimone, R. (2001): Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention, *Science* 291 [5508], Seite 1560-3.
- Fries, P.; Roelfsema, P. R.; Engel, A. K.; König, P. und Singer, W. (1997): Synchronization of oscillatory responses in visual cortex correlates with perception in interocular rivalry, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 [23], Seite 12699-704.
- Fukushima, K. (1980): Neocognitron: a self organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position, *Biol Cybern* 36 [4], Seite 193-202.
- Galuske, R. A.; Schmidt, K. E.; Göbel, R.; Lomber, S. G. und Payne, B. R. (2002): The role of feedback in shaping neural representations in cat visual cortex, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 [26], Seite 17083-8.
- Goebel, R.; Khorram-Sefat, D.; Muckli, L.; Hacker, H. und Singer, W. (1998): The constructive nature of vision: direct evidence from functional magnetic resonance imaging studies of apparent motion and motion imagery, *Eur J Neurosci* 10 [5], Seite 1563-73.
- Gray, C. M.; König, P.; Engel, A. K. und Singer, W. (1989): Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties, *Nature* 338 [6213], Seite 334-7.
- Gray, C. M. und Viana Di Prisco, G. (1997): Stimulus-dependent neuronal oscillations and local synchronization in striate cortex of the alert cat, *J Neurosci* 17 [9], Seite 3239-53.
- Grenier, F.; Timofeev, I. und Steriade, M. (2001): Focal synchronization of ripples (80-200 Hz) in neocortex and their neuronal correlates, *J Neurophysiol* 86 [4], Seite 1884-98.
- Grossberg, S. (1980): How does a brain build a cognitive code?, *Psychol Rev* 87 [1], Seite 1-51.
- Grossberg, S. (2000): The complementary brain: unifying brain dynamics and modularity, *Trends Cogn Sci* 4 [6], Seite 233-246.
- Hatsopoulos, N. G.; Harrison, M. T. und Donoghue, J. P. (2001): Representations based on neuronal interactions in motor cortex, *Prog Brain Res* 130, Seite 233-44.

- Hausser, M. und Mel, B. (2003): Dendrites: bug or feature?, *Curr Opin Neurobiol* 13 [3], Seite 372-83.
- Hausser, M.; Spruston, N. und Stuart, G. J. (2000): Diversity and dynamics of dendritic signaling, *Science* 290 [5492], Seite 739-44.
- Herculano-Houzel, S.; Munk, M. H.; Neuenschwander, S. und Singer, W. (1999): Precisely synchronized oscillatory firing patterns require electroencephalographic activation, *J Neurosci* 19 [10], Seite 3992-4010.
- Hubel, D. H. und Wiesel, T. N. (1962): Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex, *J Physiol* 160, Seite 106-154.
- Hubel, D. H. und Wiesel, T. N. (1965): Receptive fields and functional architecture in two nonstriate visual areas (18 and 19) of the cat, *J Neurophysiol* 28, Seite 229-289.
- Hupe, J. M.; James, A. C.; Girard, P.; Lomber, S. G.; Payne, B. R. und Bullier, J. (2001): Feedback connections act on the early part of the responses in monkey visual cortex, *J Neurophysiol* 85 [1], Seite 134-45.
- Hupe, J. M.; James, A. C.; Payne, B. R.; Lomber, S. G.; Girard, P. und Bullier, J. (1998): Cortical feedback improves discrimination between figure and background by V1, V2 and V3 neurons, *Nature* 394 [6695], Seite 784-7.
- James, William (1890): *The principles of psychology*, H. Holt, New York.
- Kandel, Eric R. und Schwartz, James H. (2000): *Principles of neural science*, 4th. Auflage, New York bMcGraw-Hill, cc2000., ISBN: 0838577016 (case alk. paper).
- Kanwisher, N. (2000): Domain specificity in face perception, *Nat Neurosci* 3 [8], Seite 759-63.
- Kanwisher, N.; McDermott, J. und Chun, M. M. (1997): The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception, *J Neurosci* 17 [11], Seite 4302-11.
- Kanwisher, N. und Wojciulik, E. (2000): Visual attention: insights from brain imaging, *Nat Rev Neurosci* 1 [2], Seite 91-100.
- Kastner, S.; Pinsk, M. A.; De Weerd, P.; Desimone, R. und Ungerleider, L. G. (1999): Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation, *Neuron* 22 [4], Seite 751-61.

- Kayser, C.; Salazar, R. F. und König, P. (2003): Responses to natural scenes in cat v1, *J Neurophysiol* 90 [3], Seite 1910-20.
- Kim, U.; Sanchez-Vives, M. V. und McCormick, D. A. (1997): Functional dynamics of GABAergic inhibition in the thalamus, *Science* 278 [5335], Seite 130-4.
- Kobatake, E. und Tanaka, K. (1994): Neuronal selectivities to complex object features in the ventral visual pathway of the macaque cerebral cortex, *J Neurophysiol* 71 [3], Seite 856-67.
- Koch, C. und Segev, I. (2000): The role of single neurons in information processing, *Nat Neurosci* 3 Suppl, Seite 1171-7.
- König, P. und Engel, A. K. (1995): Correlated firing in sensory-motor systems, *Curr Opin Neurobiol* 5 [4], Seite 511-9.
- König, P.; Engel, A. K. und Singer, W. (1996): Integrator or coincidence detector? The role of the cortical neuron revisited, *Trends Neurosci* 19 [4], Seite 130-7.
- König, P. und Luksch, H. (1998): Active sensing--closing multiple loops, *Z Naturforsch [C]* 53 [7-8], Seite 542-9.
- Kosslyn, S. M.; Thompson, W. L.; Kim, I. J. und Alpert, N. M. (1995): Topographical representations of mental images in primary visual cortex, *Nature* 378 [6556], Seite 496-8.
- Kreiter, A. K. und Singer, W. (1996): Stimulus-dependent synchronization of neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey, *J Neurosci* 16 [7], Seite 2381-96.
- Kruse, W. und Eckhorn, R. (1996): Inhibition of sustained gamma oscillations (35-80 Hz) by fast transient responses in cat visual cortex, *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 [12], Seite 6112-7.
- Larkum, M. E. und Zhu, J. J. (2002): Signaling of layer 1 and whisker-evoked Ca²⁺ and Na⁺ action potentials in distal and terminal dendrites of rat neocortical pyramidal neurons in vitro and in vivo, *J Neurosci* 22 [16], Seite 6991-7005.
- Larkum, M. E.; Zhu, J. J. und Sakmann, B. (1999): A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers, *Nature* 398 [6725], Seite 338-41.

- Larkum, M. E.; Zhu, J. J. und Sakmann, B. (2001): Dendritic mechanisms underlying the coupling of the dendritic with the axonal action potential initiation zone of adult rat layer 5 pyramidal neurons, *J Physiol* 533 [Pt 2], Seite 447-66.
- Lavie, N. und Driver, J. (1996): On the spatial extent of attention in object-based visual selection, *Percept Psychophys* 58 [8], Seite 1238-51.
- Le Bihan, D.; Turner, R.; Zeffiro, T. A.; Cuenod, C. A.; Jezzard, P. und Bonnerot, V. (1993): Activation of human primary visual cortex during visual recall: a magnetic resonance imaging study, *Proc Natl Acad Sci U S A* 90 [24], Seite 11802-5.
- Lisman, J. E. (1997): Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable, *Trends Neurosci* 20 [1], Seite 38-43.
- Livingstone, M. und Hubel, D. (1988): Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception, *Science* 240 [4853], Seite 740-9.
- Livingstone, M. S.; Freeman, D. C. und Hubel, D. H. (1996): Visual responses in V1 of freely viewing monkeys, *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 61, Seite 27-37.
- Llinas, R. und Ribary, U. (1993): Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans, *Proc Natl Acad Sci U S A* 90 [5], Seite 2078-81.
- London, M.; Schreiber, A.; Hausser, M.; Larkum, M. E. und Segev, I. (2002): The information efficacy of a synapse, *Nat Neurosci* 5 [4], Seite 332-40.
- Luck, S. J.; Chelazzi, L.; Hillyard, S. A. und Desimone, R. (1997): Neural mechanisms of spatial selective attention in areas V1, V2, and V4 of macaque visual cortex, *J Neurophysiol* 77 [1], Seite 24-42.
- Magee, J. C. und Johnston, D. (1997): A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons, *Science* 275 [5297], Seite 209-13.
- Markman, A. B. und Dietrich, E. (2000): Extending the classical view of representation, *Trends Cogn Sci* 4 [12], Seite 470-475.
- Markram, H.; Lubke, J.; Frotscher, M. und Sakmann, B. (1997): Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs, *Science* 275 [5297], Seite 213-5.
- Martinez-Conde, S.; Macknik, S. L. und Hubel, D. H. (2000): Microsaccadic eye movements and firing of single cells in the striate cortex of macaque monkeys, *Nat Neurosci* 3 [3], Seite 251-8.

- Martinez-Conde, S.; Macknik, S. L. und Hubel, D. H. (2002): The function of bursts of spikes during visual fixation in the awake primate lateral geniculate nucleus and primary visual cortex, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 [21], Seite 13920-5.
- McCulloch, W. S. und Pitts, W. (1943): A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity, *Bull Math Biol* 5, Seite 115-133.
- Mel, B. W. (2002): Neurobiology. What the synapse tells the neuron, *Science* 295 [5561], Seite 1845-6.
- Mel, B. W.; Ruderman, D. L. und Archie, K. A. (1998): Translation-invariant orientation tuning in visual "complex" cells could derive from intradendritic computations, *J Neurosci* 18 [11], Seite 4325-34.
- Mignard, M. und Malpeli, J. G. (1991): Paths of information flow through visual cortex, *Science* 251 [4998], Seite 1249-51.
- Miltner, W. H.; Braun, C.; Arnold, M.; Witte, H. und Taub, E. (1999): Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning, *Nature* 397 [6718], Seite 434-6.
- Moran, J. und Desimone, R. (1985): Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex, *Science* 229 [4715], Seite 782-4.
- Mumford, D. (1991): On the computational architecture of the neocortex. I. The role of the thalamo-cortical loop, *Biol Cybern* 65 [2], Seite 135-45.
- Munk, M. H.; Roelfsema, P. R.; König, P.; Engel, A. K. und Singer, W. (1996): Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronization, *Science* 272 [5259], Seite 271-4.
- Murthy, V. N. und Fetz, E. E. (1992): Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys, *Proc Natl Acad Sci U S A* 89 [12], Seite 5670-4.
- Ohl, F. W.; Scheich, H. und Freeman, W. J. (2001): Change in pattern of ongoing cortical activity with auditory category learning, *Nature* 412 [6848], Seite 733-6.
- Olshausen, B. A.; Anderson, C. H. und Van Essen, D. C. (1993): A neurobiological model of visual attention and invariant pattern recognition based on dynamic routing of information, *J Neurosci* 13 [11], Seite 4700-19.

- Oram, M. W. und Perrett, D. I. (1994): Modeling visual recognition from neurobiological constraints, *Neural Networks* 7, Seite 945-872.
- Orban, Guy A. (1984): *Neuronal operations in the visual cortex*, Springer-Verlag, Berlin ; New York, ISBN: 0387119191 (U.S.).
- Posner, M. I. und Petersen, S. E. (1990): The attention system of the human brain, *Annu Rev Neurosci* 13, Seite 25-42.
- Press, William H. (1997): *Numerical recipes in C : the art of scientific computing*, 2nd. Auflage, Cambridge University Press, Cambridge Cambridgeshire ; New York, ISBN: 0521431085.
- Prut, Y.; Vaadia, E.; Bergman, H.; Haalman, I.; Slovin, H. und Abeles, M. (1998): Spatiotemporal structure of cortical activity: properties and behavioral relevance, *J Neurophysiol* 79 [6], Seite 2857-74.
- Reich, D. S.; Mechler, F.; Purpura, K. P. und Victor, J. D. (2000): Interspike intervals, receptive fields, and information encoding in primary visual cortex, *J Neurosci* 20 [5], Seite 1964-74.
- Ress, D.; Backus, B. T. und Heeger, D. J. (2000): Activity in primary visual cortex predicts performance in a visual detection task, *Nat Neurosci* 3 [9], Seite 940-5.
- Reyes, A. D. (2003): Synchrony-dependent propagation of firing rate in iteratively constructed networks in vitro, *Nat Neurosci* 6 [6], Seite 593-9.
- Riehle, A.; Grun, S.; Diesmann, M. und Aertsen, A. (1997): Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function, *Science* 278 [5345], Seite 1950-3.
- Riesenhuber, M. und Poggio, T. (1999): Hierarchical models of object recognition in cortex, *Nat Neurosci* 2 [11], Seite 1019-25.
- Rockland, K. S. und Virga, A. (1989): Terminal arbors of individual "feedback" axons projecting from area V2 to V1 in the macaque monkey: a study using immunohistochemistry of anterogradely transported Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin, *J Comp Neurol* 285 [1], Seite 54-72.
- Rodriguez, E.; George, N.; Lachaux, J. P.; Martinerie, J.; Renault, B. und Varela, F. J. (1999): Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity, *Nature* 397 [6718], Seite 430-3.

- Roelfsema, P. R.; Lamme, V. A. und Spekreijse, H. (1998): Object-based attention in the primary visual cortex of the macaque monkey, *Nature* 395 [6700], Seite 376-81.
- Salin, P. A. und Bullier, J. (1995): Corticocortical connections in the visual system: structure and function, *Physiol Rev* 75 [1], Seite 107-54.
- Salin, P. A.; Girard, P. und Bullier, J. (1993): Visuotopic organization of corticocortical connections in the visual system, *Prog Brain Res* 95, Seite 169-78.
- Sandell, J. H. und Schiller, P. H. (1982): Effect of cooling area 18 on striate cortex cells in the squirrel monkey, *J Neurophysiol* 48 [1], Seite 38-48.
- Schaefer, A. T.; Larkum, M. E.; Sakmann, B. und Roth, A. (2003): Coincidence detection in pyramidal neurons is tuned by their dendritic branching pattern, *J Neurophysiol* 89 [6], Seite 3143-54.
- Schmitz, D.; Schuchmann, S.; Fisahn, A.; Draguhn, A.; Buhl, E. H.; Petrasch-Parwez, E.; Dermietzel, R.; Heinemann, U. und Traub, R. D. (2001): Axo-axonal coupling. a novel mechanism for ultrafast neuronal communication, *Neuron* 31 [5], Seite 831-40.
- Segev, I. und London, M. (2000): Untangling dendrites with quantitative models, *Science* 290 [5492], Seite 744-50.
- Seidemann, E.; Meilijson, I.; Abeles, M.; Bergman, H. und Vaadia, E. (1996): Simultaneously recorded single units in the frontal cortex go through sequences of discrete and stable states in monkeys performing a delayed localization task, *J Neurosci* 16 [2], Seite 752-68.
- Sejnowski, T. J. (1997): The year of the dendrite, *Science* 275 [5297], Seite 178-9.
- Shadlen, M. N. und Movshon, J. A. (1999): Synchrony unbound: a critical evaluation of the temporal binding hypothesis, *Neuron* 24 [1], Seite 67-77, 111-25.
- Siegel, M. und König, P. (2003): A functional gamma-band defined by stimulus-dependent synchronization in area 18 of awake behaving cats, *J Neurosci* 23 [10], Seite 4251-60.
- Siegel, M.; Körding, K. P. und König, P. (2000): Integrating top-down and bottom-up sensory processing by somato-dendritic interactions, *J Comput Neurosci* 8 [2], Seite 161-73.

- Singer, W. (1995): Development and plasticity of cortical processing architectures, *Science* 270 [5237], Seite 758-64.
- Singer, W. (1999): Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations?, *Neuron* 24 [1], Seite 49-65, 111-25.
- Singer, W. und Gray, C. M. (1995): Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis, *Annu Rev Neurosci* 18, Seite 555-86.
- Softky, W. (1994): Sub-millisecond coincidence detection in active dendritic trees, *Neuroscience* 58 [1], Seite 13-41.
- Softky, W. R. (1995): Simple codes versus efficient codes, *Curr Opin Neurobiol* 5 [2], Seite 239-47.
- Spencer, K. M.; Nestor, P. G.; Niznikiewicz, M. A.; Salisbury, D. F.; Shenton, M. E. und McCarley, R. W. (2003): Abnormal neural synchrony in schizophrenia, *J Neurosci* 23 [19], Seite 7407-11.
- Spitzer, H.; Desimone, R. und Moran, J. (1988): Increased attention enhances both behavioral and neuronal performance, *Science* 240 [4850], Seite 338-40.
- Spratling, M. W. (2002): Cortical region interactions and the functional role of apical dendrites, *Behav Cogn Neurosci Rev* 1 [3], Seite 219-228.
- Steinmetz, P. N.; Roy, A.; Fitzgerald, P. J.; Hsiao, S. S.; Johnson, K. O. und Niebur, E. (2000): Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex, *Nature* 404 [6774], Seite 187-90.
- Steriade, M.; Contreras, D.; Amzica, F. und Timofeev, I. (1996): Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks, *J Neurosci* 16 [8], Seite 2788-808.
- Stins, J. F. und van Leeuwen, C. (1993): Context influence on the perception of figures as conditional upon perceptual organization strategies, *Percept Psychophys* 53 [1], Seite 34-42.
- Stopfer, M.; Bhagavan, S.; Smith, B. H. und Laurent, G. (1997): Impaired odour discrimination on desynchronization of odour-encoding neural assemblies, *Nature* 390 [6655], Seite 70-4.
- Stuart, G. J. und Hausser, M. (2001): Dendritic coincidence detection of EPSPs and action potentials, *Nat Neurosci* 4 [1], Seite 63-71.

- Stuart, G. J. und Sakmann, B. (1994): Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites, *Nature* 367 [6458], Seite 69-72.
- Stuart, G.; Schiller, J. und Sakmann, B. (1997a): Action potential initiation and propagation in rat neocortical pyramidal neurons, *J Physiol* 505 (Pt 3), Seite 617-32.
- Stuart, G.; Spruston, N.; Sakmann, B. und Hausser, M. (1997b): Action potential initiation and backpropagation in neurons of the mammalian CNS, *Trends Neurosci* 20 [3], Seite 125-31.
- Tallon-Baudry, C.; Bertrand, O.; Delpuech, C. und Pernier, J. (1997): Oscillatory gamma-band (30-70 Hz) activity induced by a visual search task in humans, *J Neurosci* 17 [2], Seite 722-34.
- Tallon-Baudry, C.; Bertrand, O.; Delpuech, C. und Pernier, J. (1996): Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human, *J Neurosci* 16 [13], Seite 4240-9.
- Tanaka, K. (1996): Inferotemporal cortex and object vision, *Annu Rev Neurosci* 19, Seite 109-39.
- Thorpe, S.; Fize, D. und Marlot, C. (1996): Speed of processing in the human visual system, *Nature* 381 [6582], Seite 520-2.
- Tovee, M. J. und Rolls, E. T. (1992): Oscillatory activity is not evident in the primate temporal visual cortex with static stimuli, *Neuroreport* 3 [4], Seite 369-72.
- Traub, R. D.; Schmitz, D.; Jefferys, J. G. und Draguhn, A. (1999): High-frequency population oscillations are predicted to occur in hippocampal pyramidal neuronal networks interconnected by axoaxonal gap junctions, *Neuroscience* 92 [2], Seite 407-26.
- Treue, S. und Martinez Trujillo, J. C. (1999): Feature-based attention influences motion processing gain in macaque visual cortex, *Nature* 399 [6736], Seite 575-9.
- Tsodyks, M.; Uziel, A. und Markram, H. (2000): Synchrony generation in recurrent networks with frequency-dependent synapses, *J Neurosci* 20 [1], Seite RC50.
- Tsubokawa, H. und Ross, W. N. (1997): Muscarinic modulation of spike backpropagation in the apical dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons, *J Neurosci* 17 [15], Seite 5782-91.

- Ullman, S. (1995): Sequence seeking and counter streams: a computational model for bidirectional information flow in the visual cortex, *Cereb Cortex* 5 [1], Seite 1-11.
- Vaadia, E.; Haalman, I.; Abeles, M.; Bergman, H.; Prut, Y.; Slovin, H. und Aertsen, A. (1995): Dynamics of neuronal interactions in monkey cortex in relation to behavioural events, *Nature* 373 [6514], Seite 515-8.
- Vanduffel, W.; Payne, B. R.; Lomber, S. G. und Orban, G. A. (1997): Functional impact of cerebral connections, *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 [14], Seite 7617-20.
- Varela, F.; Lachaux, J. P.; Rodriguez, E. und Martinerie, J. (2001): The brainweb: phase synchronization and large-scale integration, *Nat Rev Neurosci* 2 [4], Seite 229-39.
- Varela, Francisco J.; Thompson, Evan und Rosch, Eleanor (1991): *The embodied mind : cognitive science and human experience*, MIT Press, Cambridge, Mass., ISBN: 0262220423.
- Vetter, P.; Roth, A. und Hausser, M. (2001): Propagation of action potentials in dendrites depends on dendritic morphology, *J Neurophysiol* 85 [2], Seite 926-37.
- von der Malsburg, C. (1981): the correlation theory of brain function, Internal Report 81 [2].
- von Stein, A.; Chiang, C. und König, P. (2000): Top-down processing mediated by interareal synchronization, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 [26], Seite 14748-53.
- Watanabe, T.; Harner, A. M.; Miyauchi, S.; Sasaki, Y.; Nielsen, M.; Palomo, D. und Mukai, I. (1998): Task-dependent influences of attention on the activation of human primary visual cortex, *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 [19], Seite 11489-92.
- Waters, J.; Larkum, M.; Sakmann, B. und Helmchen, F. (2003): Supralinear Ca²⁺ influx into dendritic tufts of layer 2/3 neocortical pyramidal neurons in vitro and in vivo, *J Neurosci* 23 [24], Seite 8558-67.
- Wehr, M. und Laurent, G. (1996): Odour encoding by temporal sequences of firing in oscillating neural assemblies, *Nature* 384 [6605], Seite 162-6.
- Weiss, A. P. und Heckers, S. (1999): Neuroimaging of hallucinations: a review of the literature, *Psychiatry Res* 92 [2-3], Seite 61-74.

- Williams, S. R. und Stuart, G. J. (2002): Dependence of EPSP efficacy on synapse location in neocortical pyramidal neurons, *Science* 295 [5561], Seite 1907-10.
- Worden, M. S.; Foxe, J. J.; Wang, N. und Simpson, G. V. (2000): Anticipatory biasing of visuospatial attention indexed by retinotopically specific alpha-band electroencephalography increases over occipital cortex, *J Neurosci* 20 [6], Seite RC63.

Abkürzungsverzeichnis

AP	Aktionspotential
EEG	Elektroenzephalographie
EPSC	Excitatory Postsynaptic Current
EPSP	Excitatory Postsynaptic Potential
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
LFP	Lokales Feldpotential
MEG	Magnetenzephalographie
MUA	Multiunit Activity
REM	Rapid Eye Movement
SEM	Standard Error of the Mean
SFC	Spike Field Coherence
STA	Spike Triggered Average
VEP	Visuell evoziertes Potential

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Uwe Heinemann danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, inhaltliche Anregungen sowie Korrektur und Begutachtung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Peter König für die hervorragende Betreuung und unermüdliche Unterstützung meines Dissertationsprojektes. Ich danke ihm für die vielen anregenden und unversperrten Diskussionen, seine Geduld und die Unterstützung beim Knüpfen zahlreicher Kontakte, die wesentlich für diese Arbeit waren. Er hat als Leiter der Arbeitsgruppe am Institut für Neuroinformatik Zürich ein besonders motivierendes Umfeld für wissenschaftliche Kreativität, Offenheit und Eigeninitiative geschaffen.

Für die gute Zusammenarbeit, fruchtbare wissenschaftliche Auseinandersetzung und Unterstützung bei meiner Arbeit auch über dieses Dissertationsprojekt hinaus danke ich Andrea Benucci, Tobias Donner, Christoph Kayser, Konrad Körding, Gesine Meyer-Rath, Johannes Sarnthein und Astrid von Stein.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes danke ich für die finanzielle Unterstützung und die Ermöglichung zahlreicher Veranstaltungen und persönlicher Kontakte, welche mein wissenschaftliches Interesse prägten.

Schließlich danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern für ihre ebenso stete wie großzügige und vielfältige Unterstützung.

Lebenslauf

Name: Markus Siegel
Geboren: am 28. April 1974 in Berlin

Ausbildung:

1980 – 1984 St. Alfons Grundschule Tempelhof, Berlin
1984 – 1993 Gymnasium zu Berlin Steglitz: Allg. Hochschulreife
1993 – 1994 Zivildienst: St. Marien Krankenhaus, Berlin
1994 – 1996 Humanmedizin, Freie Universität Berlin: Medizinische Vorprüfung
1994 – 1997 Philosophie im Hauptfach, Freie Universität Berlin: Zwischenprüfung der Philosophie
1996 – 1997 Humanmedizin, Humboldt-Universität Berlin: Erstes Staatsexamen
1997 – 1998 Humanmedizin, Universität Zürich
1998 – 1999 Institut für Neuroinformatik der ETH und Universität Zürich
1999 – 2001 Humanmedizin, Humboldt-Universität Berlin: Zweites Staatsexamen
2001 – 2002 Praktisches Jahr:
Innere Medizin: Massachusetts General Hospital, Brigham and Women's Hospital, Harvard University, Boston, USA
Chirurgie: Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Schweiz
Neurologie: Charité, Humboldt-Universität, Berlin
2002 Ärztliche Prüfung

Forschung:

1998 – 2001 Institut für Neuroinformatik, ETH und Universität, Zürich, Schweiz:
Simulation neuronaler Netze, extrazelluläre Ableitung am visuellen Kortex wacher und anästhesierter Katzen, EEG
1999 – 2000 Leibniz Institut für Neurobiologie, Magdeburg: Optical Imaging intrinsischer Signale, Iontophorese und extrazelluläre Ableitung *in vivo*
seit 2003 Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie, Universität Hamburg und F.C. Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Nijmegen, Niederlande: neuronale Mechanismen visueller Wahrnehmung, MEG, EEG, Psychophysik

Stipendien:

1995 – 2002 Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes
1997 – 1998 Mobilitätsstipendium der Universität Zürich
1997 – 1999 Auslandsstipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes
2001 – 2002 Auslandsstipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Markus Siegel